

# XXIX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

Madrid 2023





# XXIX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

17 de noviembre de 2023

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

**Presidenta**

Itxaso Rica Echevarría

**Tesorería**

Enrique Palomo Atance

**Secretaría general**

María Aránzazu Escribano Muñoz

**Vocales**

Paloma Cabanas Rodríguez

Jacobo Pérez Sánchez

José M<sup>a</sup> Gómez-Vida

## COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXIX CURSO DE ACTUALIZACIÓN

**Coordinador del Curso**

Enrique Palomo Atance

Hospital General Universitario  
de Ciudad Real

Primera edición, noviembre 2023

- Depósito legal: B 19066-2023
- ISBN: 978-84-127705-0-6
- DOI: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.XXIXCursoSEEP.2023>

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)  
Editado por Pulso ediciones, S.L.

Reservados todos los derechos mundiales. 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 escrito de los titulares del copyright.

Editado con la colaboración de Pfizer.

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



Rambla del Celler, 117-119  
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona  
Telf.: +34 93 589 62 64  
Fax: +34 93 589 50 77

Parque Empresarial "La Finca"  
Pº Club Deportivo, 1, Edificio 15-A, 1ª planta  
28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid  
Telf.: +34 91 320 58 27

Calle 90 nº 16-18, 5ª planta  
Bogotá D.C. Colombia  
Telf.: +571 7428800

Calle Zamora, 187 Colonia Condesa,  
Delegación Cuauhtémoc,  
06140 México D.F.  
Telf.: +(52)-55-5545-2990/946

# XXIX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

17 de noviembre de 2023

## COORDINADOR DEL CURSO

Enrique Palomo Atance  
Servicio de Pediatría  
Hospital General Universitario  
de Ciudad Real

## PONENTES DEL CURSO

**Lucía Sentchordi Montané**  
Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario Infanta Leonor  
Madrid

**María Concepción Fernández Ramos**  
Endocrinología pediátrica  
Hospital Universitario Basurto  
Bilbao

**Lourdes Rey Cordo**  
Endocrinología pediátrica  
Servicio de Pediatría  
Hospital Álvaro Cunqueiro  
Vigo

**Luis Salamanca Fresno**  
Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario La Paz  
Madrid

**Paula Casano Sancho**  
Especialista del Servicio de  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona  
Universitat de Barcelona. Profesora asociada  
de la UB

**Constanza Navarro Moreno**  
Unidad de Endocrinología Pediátrica  
Servicio de Pediatría  
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío  
Sevilla



## **PRESENTACIÓN ..... 9**

*Enrique Palomo Atance*

## **PONENCIAS**

Diagnóstico clínico de las alteraciones del gen *SHOX*..... 11

*Lucía Sentchordi Montané*

Tratamiento de las alteraciones del gen *SHOX*..... 17

*María Concepción Fernández Ramos*

Alteraciones del metabolismo lipídico en la edad pediátrica ..... 23

*Lourdes Rey Cordo*

Dislipidemia en niños y adolescentes: manejo y actitud terapéutica..... 31

*Luis Salamanca Fresno*

Actualización en el tratamiento de la enfermedad de Graves en el paciente  
pediátrico ..... 37

*Paula Casano Sancho*

Manejo clínico del nódulo tiroideo..... 45

*Constanza Navarro Moreno, Ana Lucía Gómez Gila, Ana Álvarez Cabrerizo*

## **COMUNICACIONES**

Casos clínicos: alteraciones del gen *SHOX*..... 61

Casos clínicos: alteraciones del metabolismo lipídico en la edad pediátrica ..... 72

Casos clínicos: patología tiroidea en la edad pediátrica ..... 77



## ÍNDICE DE COMUNICACIONES

### ALTERACIONES DEL GEN *SHOX*

¿Y el *SHOX*?

*Laura Buceta Cuellar, Soraya Muñoz Pérez, Alba García Bermejo, Noelia Álvarez Gil*

Cuándo plantearse solicitar el estudio molecular del gen *shox* ante un paciente con talla baja

*Soraya Muñoz Pérez, Alba García Bermejo, Noelia Álvarez Gil, Laura Buceta Cuellar*

Talla baja con mutación en el gen *shox*

*Noelia Álvarez Gil, Soraya Muñoz Pérez, Alba García Bermejo, Laura Buceta Cuellar*

Talla baja y sospecha diagnóstica de alteración en el gen *shox* por fenotipo materno

*María Pilar Terrádez Marco, Marta Duran Terrádez, Javier Palau Beltran*

La importancia de la anamnesis y la exploración física. ¿Cuándo solicitar un estudio genético?

*Paula Ribes Cajas, Silvia Marín Del Barrio*

Una talla baja inesperada

*Laura Acero García De La Santa, Blanca Tomás Soldevilla, Enrique Palomo Atance*

### ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

No todos los colesteroles son iguales

*Iris González Cabaleiro, Lourdes Rey Cordo, José Luis Chamorro Martin*

Hiperlipidemia en pediatría. ¿Siempre es de causa primaria?

*Marta Ruiz Sánchez, Ana Abenza Lasso de la Vega, Pablo Ignacio Manzanera*

Pseudohipertrigliceridemia: la importancia de conocer los métodos de análisis del laboratorio

*Elena Arteta Sáenz, Amaya Blanco Barrio, Javier Gil Calderón, Pablo Prieto Matos, Laura Puente Ubierna*

### PATOLOGÍA TIROIDEA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Nódulo tiroideo en paciente con enfermedad de Graves

*Verónica Sánchez Escudero, Mónica Expósito Raspeño, Lucía Garzón Lorenzo*

Hipertiroidismo por tiroiditis de hashimoto detectado en estudio de inicio diabético

*Raquel Segovia Ortí*

Hipertiroidismo y adenoma tóxico en la infancia

*Mónica Expósito Raspeño, Verónica Sánchez Escudero, Amparo González Vergaz*

Bocio de reciente aparición

*Marta Carmona Ruiz Ruiz*

Hipertiroidismo neonatal

*Amaia Sánchez Arlegui, Itxaso Rica Etxeberria*



---

Perfil tiroideo al límite de la normalidad. ¿Qué debemos considerar?

*Alba García Bermejo, Soraya Muñoz Pérez, Laura Buceta Cuellar, Noelia Álvarez Gil*

Tratamiento conservador frente a tratamiento invasivo en la enfermedad de Graves-Basedow

*Ana Belén Suárez Lascano, Enrique Palomo Atance, Elena Martín Campagne, María José Ballester Herrera*

Crisis tirotóxica en el inicio de la enfermedad de Graves

*Céline Franco Koehrlen, Paula Casano Sancho*

Abordaje diagnóstico y terapéutico de carcinoma piliar de tiroides de alto riesgo en población pediátrica: a propósito de un caso

*Eduardo Enrique Martínez Rodríguez, Atilano Carcavilla Urquí, Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata*

Alternativas terapéuticas en el hipertiroidismo

*Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata, Eduardo Enrique Martínez Rodríguez, Atilano Carcavilla Urquí*

Bultoma en el cuello: ¿adenopatía, tuberculosis o algo más?

*Ana Abenza Lasso De La Vega, Marta Ruiz Sánchez, Marta Ferrer Lozano, Antonio De Arriba Muñoz, Marta Vara, José Ignacio Labarta Aizpun*

Enfermedad de Graves con predominio de  $T_3$  y difícil control en un paciente pediátrico

*Julia Araújo de Castro, María José Romero Egea, José María Martos Tello, M. Aránzazu Escribano Muñoz*

Es para mí un placer ser el coordinador del XXIX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP), que se va a desarrollar en Madrid el 17 de noviembre de 2023. En primer lugar, quiero agradecer a mis compañeros en la junta directiva su apoyo en la organización de esta actividad formativa que, año tras año, representa el compromiso de la FSEEP con la formación en Endocrinología pediátrica de los médicos más jóvenes.

En esta ocasión, el curso se desarrolla a lo largo de tres bloques que hemos considerado de gran interés por las controversias que suscita su manejo clínico, así como por las novedades que han surgido en los últimos años respecto a su diagnóstico y su tratamiento. De este modo, se realizará una actualización en el diagnóstico y el tratamiento de la talla baja relacionada con las alteraciones del gen *SHOX*, se tratarán las bases fisiopatológicas y diagnósticas, así como el manejo terapéutico de las alteraciones del metabolismo lipídico en la edad pediátrica y, por último, dentro de un apartado dedicado a la patología tiroidea, se abordarán el tratamiento del hipertiroidismo y el manejo clínico del nódulo tiroideo.

Para ello contamos con la participación de seis ponentes de reconocida experiencia en cada una de las áreas que se van a tratar, y a los que quiero agradecer sinceramente su implicación desde el primer momento y su esfuerzo por cumplir con los requisitos y plazos que se establecieron inicialmente. Del mismo modo, quiero destacar el alto nivel de las comunicaciones recibidas por parte de los alumnos del curso que, a buen seguro, van a servir para establecer interesantes discusiones entre los participantes que contribuirán al aprendizaje de todos.

Por último, quiero mostrar mi gratitud hacia Pfizer por su contribución a la edición del libro del curso, donde se recoge el trabajo de ponentes y alumnos, y que al igual que en ediciones anteriores, deseo que se convierta en una publicación útil y práctica para nuestra actividad clínica diaria.

Con todo ello, espero que en este curso se cumpla el proverbio japonés que dice: «mejor que mil días de estudio diligente es un día con un gran maestro».

**Dr. Enrique Palomo Atance**

*Coordinador del XXIX Curso de Actualización  
en Endocrinología Pediátrica*



# Diagnóstico clínico de las alteraciones del gen *SHOX*

Lucía Sentchordi Montané

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid*

El gen *SHOX* codifica un factor de transcripción que integra diversos aspectos del desarrollo esquelético, la biología del cartílago de crecimiento y la apoptosis. Se expresa en el cartílago de crecimiento desde la semana 12 de edad gestacional<sup>1-3</sup>. Las alteraciones en *SHOX* y sus regiones reguladoras representan la causa de talla baja monogénica conocida más frecuente, con una prevalencia global estimada de 1:1.000-2.000 individuos<sup>4</sup>. Están descritos los siguientes tipos de alteraciones:

- Deleciones de distinto tamaño que incluyen uno o múltiples exones, el gen *SHOX* completo o sus regiones reguladoras (suponen el 70% de los individuos afectados)<sup>5,6</sup>.
- Variantes sin sentido, con cambio de sentido o inserciones/deleciones (suponen el 30% de los casos).
- Duplicaciones completas o parciales del gen. Se postula que podrían reducir su expresión y ser responsables del fenotipo. Su patogenicidad y prevalencia no han sido claramente establecidas; en la actualidad se consideran variantes de significado incierto<sup>7-10</sup>.

Las alteraciones en homocigosis son responsables la displasia mesomélica de Langer, y las variantes en heterocigosis están implicadas en tres entidades: la discondrosteosis de Léri-Weill, las manifestaciones esqueléticas del síndrome de Turner y algunas formas de talla baja idiopática. Todas estas entidades definen como un *continuum*: en los extremos se situarían la displasia mesomélica de Langer y la talla baja idiopática; en el intermedio, la discondrosteosis de Léri-Weill y el síndrome de Turner, así como un conjunto de pacientes con grados variables de desproporción y/o signos esqueléticos inespecíficos<sup>1-3</sup>.

Exceptuando la displasia mesomélica de Langer, que cursa con fenotipo grave y homogéneo, el resto de los cuadros clínicos en relación con la deficiencia de *SHOX* se caracterizan por su variabilidad. Así, no se han establecido correlaciones entre la gravedad del fenotipo y el genotipo encontrado; una misma variante puede ocasionar discondrosteosis de Léri-Weill, talla baja sin alteraciones esqueléticas y talla dentro de la normalidad en individuos de una misma familia, lo que sugiere una influencia del bagaje genético de cada individuo. Sí se han establecido diferencias en el fenotipo entre sexos, y la prevalencia de rasgos típicos de la discondrosteosis de Léri-Weill en las mujeres es cuatro veces

superior a la que aparece en los varones, y se postula como responsable el efecto de los estrógenos en el cierre precoz de las epífisis. Se describen a continuación las características de cada una de estas entidades<sup>6</sup>.

### **Displasia mesomélica de Langer (MIM 249700)**

- Talla baja grave ( $-5,9/-8,9$  desviaciones estándar [DE]) ya presente en el período fetal. Retrognatia e hipoplasia mandibular leve en algunos casos.
- Acortamiento grave de los huesos largos (involucra a los segmentos medio y proximal).
- Malformación de la cabeza humeral, angulación de la diáfisis radial, deformidad del carpo, cuello femoral corto y ausencia o hipoplasia de la mitad proximal del peroné.
- Complicaciones ortopédicas.

### **Discondrosteosis de Léri-Weill (MIM 127300)**

Las alteraciones en *SHOX* son responsables aproximadamente de un 70% de los casos. Se define por una tríada característica:

- Talla baja por debajo de  $-2$  DE para la población de referencia. La gravedad es variable y existen casos con talla en rango normal, hasta  $+0,6$  DE. Generalmente, la longitud al nacer es normal, aunque ligeramente por debajo de la media, y la pérdida de talla aparece en la infancia precoz, manteniéndose estable hasta la pubertad. El brote puberal suele estar afectado y la media de talla en los adultos es de  $-2,2$  DE.
- Mesomelia: acortamiento de la porción media de las extremidades. Esta des-

proporción puede objetivarse a través de dos *ratios*: envergadura/talla y talla sentado/talla. Puede estar ya presente en la edad escolar, aunque su frecuencia y gravedad aumentan con la edad.

- Deformidad de Madelung: está causada por un alineamiento anormal del radio, el cúbito y los huesos del carpo que provoca una subluxación dorsal espontánea del cúbito distal, y da lugar a una apariencia externa de la muñeca ‘en dorso de tenedor’. La deformidad de Madelung incluye los siguientes criterios radiológicos: a) a nivel radial, triangulación de la epífisis distal, fusión precoz de la mitad cubital de la epífisis distal, radiolucencia en el extremo distal cubital, y acortamiento e incurvación dorsal y cubital; b) a nivel de los huesos del carpo, piramidización que toma aspecto de ‘V’; y c) a nivel cubital, acortamiento, subluxación dorsal y triangulación de la epífisis. Se desarrolla normalmente durante la infancia media-tardía, y es más común y grave en las mujeres. Puede ocasionar dolor y limitación de la movilidad de la muñeca y requerir tratamiento quirúrgico.

Además de la tríada, existen una serie de signos menores también característicos: hipertrofia de los gemelos, cuarto metacarpiano corto, desviación cubital, paladar ojival, escoliosis e incremento del índice de masa corporal no originado por exceso de grasa<sup>4,6,11,12</sup>.

En la figura 1 se muestran algunos de los rasgos clínicos característicos de la discondrosteosis de Léri-Weill, y en la figura 2, los rasgos radiológicos relativos a la discondrosteosis de Léri-Weill y la displasia mesomélica de Langer.

### **Talla baja por deficiencia de *SHOX***

Como se ha mencionado anteriormente, no todos los pacientes con deficiencia de *SHOX*

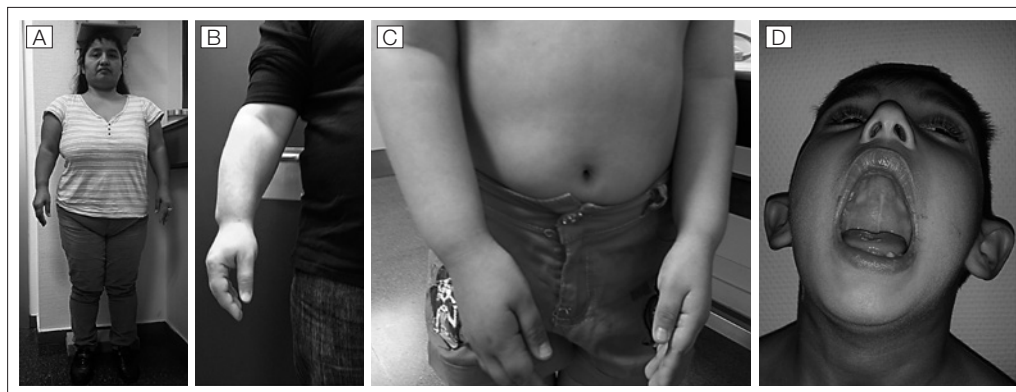


Figura 1. Aspectos clínicos de la discondrosteosis de Leri-Weil. A) Acortamiento mesomélico de los miembros superiores en una paciente adulta; B) Deformidad de Madelung en un paciente de 8 años; C) Deformidad de Madelung en un paciente de 8 años; D) Paladar ojival en un paciente de 7 años.

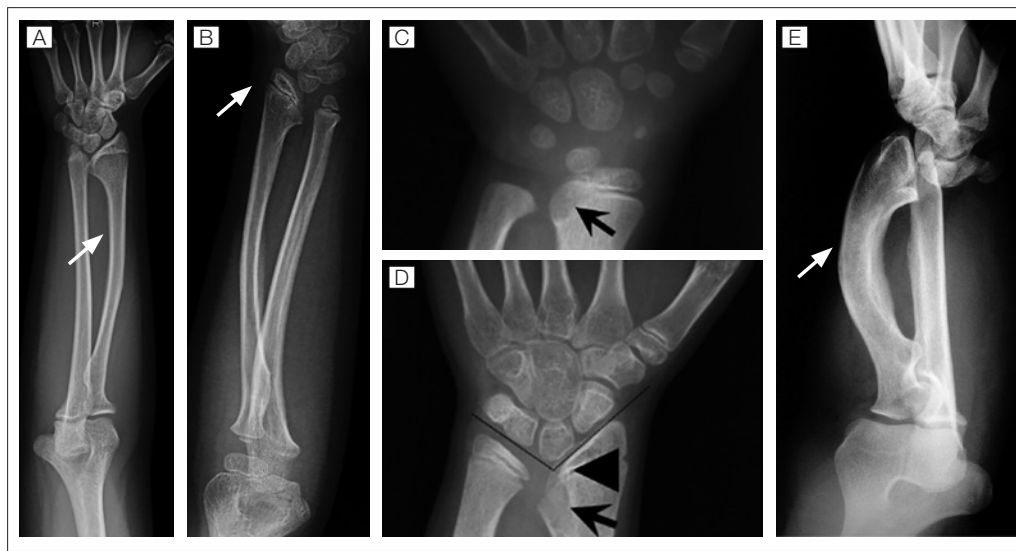


Figura 2. Aspectos radiológicos característicos de la deficiencia de *SHOX*: discondrosteosis de Léri-Weill (A-D). A) Incurvación radial; B) Triangulación de la epífisis distal del radio; C) Radiolucencia en el radio distal; D) Piramidalización del carpo; E) Displasia mesomélica de Langer: acortamiento grave del segmento mesomélico del radio y el cúbito e incurvación radial.

presentan la tríada característica. Este grupo de pacientes que no presentan los rasgos distintivos son frecuentes en la edad pediátrica, ya que tanto la mesomelia como la deformidad de Madelung progresan con la edad. Este hecho, unido a la heterogeneidad fenotípica, desemboca en un grupo de individuos

afectos que presentan un fenotipo 'incompleto'. Con el fin de optimizar la selección de pacientes que no presentan las manifestaciones clínicas características de la discondrosteosis de Léri-Weill, se han desarrollado varios sistemas de puntuación para orientar la decisión de solicitar el estudio molecular de *SHOX*.

El más utilizado, descrito por Rappold et al en 2007, consiste en un sistema de puntuación que asigna una puntuación determinada a cada uno de los siguientes rasgos: desproporción corporal (*ratio* envergadura/talla < 96,5% y *ratio* talla sentado/talla > 55,5%), índice de masa corporal > p50, presencia de cúbito valgo, acortamiento e incurvación del antebrazo, aspecto de hipertrofia muscular y dislocación cubital. Existe otro sistema de puntuación descrito por Binder y Rappold en 2011 que establece un algoritmo basado en criterios clínicos, auxológicos y radiológicos. Este sistema incluye anomalías menores, como acortamiento del cuarto y el quinto metacarpianos, paladar ojival, incremento de la angulación del codo, escoliosis y micrognatia. La generalización de los estudios moleculares en las consultas de endocrinología pediátrica

hace que estas escalas no se utilicen en la práctica clínica, aunque mantienen su interés conceptual<sup>4,6,12</sup>.

### Talla baja idiopática

Se estima que el 2,5% de pacientes con talla baja idiopática tienen alteraciones en *SHOX*. Este grupo de individuos se caracteriza por presentar talla baja de gravedad variable sin desproporción corporal ni tampoco anomalías esqueléticas o faciales.

### Síndrome de Turner

Afecta a 1/2.500 recién nacidas. El diagnóstico comporta un cariotipo con la ausencia completa o parcial de una de las copias del cromosoma X asociado a una o más de las

Tabla. Resumen de las entidades clínicas en relación con la deficiencia de *SHOX*.

	Displasia mesomélica de Langer	Displasia de Léri-Weill	Talla baja por deficiencia de SHOX	Talla baja idiopática
Examen externo	Talla baja grave Micrognatia Hipoplasia mandibular leve	Talla baja variable Micrognatia, paladar ojival Limitación de la movilidad de la muñeca Hipertrofia de los gemelos Incremento del índice de masa corporal	Talla baja variable Posibilidad de rasgos externos de DLW	Talla baja variable
Proporciones corporales	Mesomelia	Mesomelia	Mesomelia posible	Normales
Aspectos radiológicos	Cúbito ancho y corto, acortamiento e incurvación radial, cuello femoral corto, acortamiento y angulación tibial, peroné rudimentario	Deformidad de Madelung, incurvación radial, subluxación dorsal cúbito, desviación cubital, cuarto metacarpiano corto, acortamiento y ligera incurvación tibial y escoliosis	Posibilidad de rasgos de DLW	Ausencia de anomalías
Examen de los progenitores	Herencia AR: DLW, fenotipo incompleto o TBI en ambos progenitores	Herencia AD: DLW, fenotipo incompleto o TBI en uno de los progenitores		

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DLW: discondrosteosis de Léri-Weill; TBI: talla baja idiopática.

manifestaciones clínicas típicas. La deficiencia de *SHOX* contribuye al fenotipo esquelético de estas pacientes, y la talla baja es uno de los rasgos más característicos, ya que está presente en el 95% de las pacientes. Además, puede cursar con otros rasgos esqueléticos: cúbito valgo, acortamiento del cuarto metacarpiano, *genu valgum*, deformidad de Madelung, escoliosis, cifosis, retraso en la maduración esquelética o densidad mineral ósea disminuida<sup>1,11,12</sup>.

En la tabla se muestra un resumen de las entidades clínicas. Dado que una parte de ellas pertenece al grupo de las displasias esqueléticas, en la aproximación clínica se deberán tener en cuenta cuatro aspectos esenciales: examen externo, proporciones corporales, radiografía de la mano y examen de los progenitores<sup>13</sup>.

Es importante tener en cuenta que los progenitores afectados de la deficiencia de *SHOX* han podido recibir tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, ya que su indicación se estableció en nuestro país en 2008. A pesar de la escasez de estudios a largo plazo, la terapia con hormona de crecimiento recombinante parece mitigar el fenotipo, puesto que los individuos tratados presentan tallas por encima de -2 DE, así como menor desproporción corporal y estigmas clínicos<sup>14,15</sup>.

## Bibliografía

1. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54-63.
2. Belin V, Cusin V, Viot G, Girlich D, Toutain A, Moncla A, et al. *SHOX* mutations in dyschondrosteosis (Léri-Weill syndrome). *Nat Genet* 1998; 19: 67-9.
3. Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, Palmer RW, Reardon W, Superti-Furga A, et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene *SHOX* cause Léri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet* 1998; 19: 70-3.
4. Binder G, Rappold GA. *SHOX* Deficiency Disorders. 2005 Dec 12 [Updated 2018 Jun 28]. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215/> [Consultado 17 Oct 2023].
5. Benito-Sanz S, Thomas NS, Huber C, del Blanco DG, Aza-Carmona M, Crolla JA, et al. A novel class of pseudoautosomal region 1 deletions downstream of *shox* is associated with Léri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 533-44.
6. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of *SHOX* haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306-13.
7. Aza-Carmona M, Shears DJ, Yuste-Checa P, Barca-Tierno V, Hisado-Oliva A, Belinchón A, et al. *SHOX* interacts with the chondrogenic transcription factors *SOX5* and *SOX6* to activate the aggrecan enhancer. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1547-59.
8. Barca-Tierno V, Aza-Carmona M, Barroso E, Heine-Suner D, Azmanov D, Rosell J, et al. Identification of a Gypsy *SHOX* mutation (p.A170P) in Léri-Weill dyschondrosteosis and Langer mesomelic dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1218-25.



9. Benito-Sanz S, Barroso E, Heine-Suñer D, Hisado-Oliva A, Romanelli V, Rosell J, et al. Clinical and molecular evaluation of SHOX/PAR1 duplications in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and idiopathic short stature (ISS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E404-12.
10. Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Rodríguez-Estevéz A, Rica-Etxebarria I, Gracia R, Campos-Barros Á, et al. Identification of the first PAR1 deletion encompassing upstream SHOX enhancers in a family with idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 125-7.
11. Child CJ, Kalifa G, Jones C, Ross JL, Rappold GA, Quigley CA, et al. Radiological features in patients with short stature homeobox-containing (SHOX) gene deficiency and Turner syndrome before and after 2 years of GH treatment. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 14-25.
12. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev* 2016; 37: 417-48.
13. Sentchordi Montané L, Heath KE, Ros Pérez P. Caracterización clínica, radiológica y molecular de pacientes con talla baja y anomalías esqueléticas leves. Rendimiento de un panel de secuenciación masiva de genes implicados en displasias esqueléticas. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2022.
14. Dantas NCB, Funari MFA, Vasques GA, Andrade NLM, Rezende RC, Brito V, et al. Adult height of patients with SHOX haploinsufficiency with or without GH therapy: a real-world single-center study. *Horm Res Paediatr* 2022; 95: 264-74.
15. Bruzzi P, Vannelli S, Scarano E, Di Iorgi N, Parpagnoli M, Salerno M, et al. Real life long-term efficacy and safety of rhGH therapy in children with SHOX deficiency. *Endocr Connect* 2023 Jun 8; 12: e220402.

# Tratamiento de las alteraciones del gen *SHOX*

María Concepción Fernández Ramos

*Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Basurto. Bilbao*

## Terapia con hormona de crecimiento (GH)

La haploinsuficiencia del gen *SHOX* obtuvo la aprobación como indicación del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante tras los trabajos bajo ensayo clínico de Blum et al en 2007 y 2013<sup>1,2</sup>. Éstos demostraron cómo la respuesta a la GH en estos pacientes era similar a la que obtienen las pacientes con síndrome de Turner. Las primeras publicaciones fueron series de casos pequeñas y períodos de tiempo cortos. En todos ellos siempre se ha obtenido una buena respuesta al tratamiento con incremento de talla significativo frente a los pacientes no tratados. Cabe destacar el trabajo, como he comentado de Blum et al en el año 2013, que contó con una *n* de 47 pacientes que llegaron a talla final con una ganancia de la talla de  $+1,34 \pm 0,18$  desviaciones estándar (DE). El 57% alcanzó una talla superior a  $-2$  DE. La dosis utilizada fue de 50 µg/kg/día.

En los últimos años se han publicado trabajos interesantes en vida real a talla casi final. A lo largo de la exposición plantearemos las cuestiones más relevantes sobre el manejo terapéutico.

Los criterios de tratamiento en la haploinsuficiencia del gen *SHOX* están definidos por el

Ministerio de Sanidad<sup>3</sup> (acreditar la existencia de la mutación del gen *SHOX* o de la región PAR1, edad superior a 2 años y talla inferior a  $-2$  DE), pero veamos qué nos reflejan los trabajos publicados recientemente.

## ¿El tratamiento con GH está indicado en cualquier variante genética?

Es conocido que no sólo las alteraciones en las zonas intrónicas del gen *SHOX*, sino que alteraciones en las zonas reguladoras o *enhancer* también dan el fenotipo de talla baja.

En el trabajo de Donze et al se estudia la respuesta en pacientes con alteración en genes codificantes y pacientes con alteración en zonas *enhancer*, y la respuesta es similar a la encontrada por Blum et al en ambas situaciones, aunque ligeramente mejor en el segundo grupo. Existen ya diferencias a nivel basal, porque los *enhancers* son menos desproporcionados con una *ratio* talla sentada/talla menos alterada. El acortamiento en braza es similar. La respuesta a la GH es mejor, porque crecen más y más rápido, aunque este trabajo no llega hasta la talla adulta. La explicación que dan los autores para esta mejor respuesta es la normalidad en los dos alelos, que permitiría actuar de manera más eficaz a la GH exógena<sup>4</sup>.

En este trabajo hay tres casos de pacientes con duplicación parcial que fenotípicamente no presentaban desproporción y la talla baja tenía mala cosegregación en la familia. La respuesta al tratamiento fue similar a la del resto de las variantes, pero no es posible sacar conclusiones y existen muchas dudas aún sobre la patogenicidad de estas alteraciones en la duplicación parcial.

Por lo tanto, existen aún variantes en regiones no codificantes que precisan más estudios funcionales para aclarar su patogenicidad, ya que podrían también beneficiarse del tratamiento<sup>5</sup>.

¿Cuál es la respuesta esperable en el primer año de tratamiento? ¿Y la ganancia total a talla final?

En la tabla se reflejan los datos basales y la talla casi final de los trabajos más importantes, incluyendo el ensayo clínico que sirvió para la aprobación<sup>2</sup>, GeNeSIS, el mayor re-

gistro de pacientes en vida real<sup>6</sup> y el trabajo más actual de un grupo italiano<sup>7</sup>.

Para el primer año se consigue una ganancia de  $0,59 \pm 0,21$  DE como media, y se alcanza  $0,77 \pm 0,39$  a los dos años. Para algunos autores, la menor respuesta se considera no respondedor.

En el modelo de predicción Cologne, la velocidad de crecimiento y el incremento de talla a los tres meses se correlaciona con la del año<sup>8</sup>.

¿Qué factores pronóstico son los predictivos de buena respuesta?

La variable relacionada como factor pronóstico que más se repite en los estudios es la edad de inicio del tratamiento (tanto cronológica como ósea). A menor edad de inicio, mejor respuesta, que implica también mayor tiempo de tratamiento. La talla inicial más desfavorable también obtiene mejor respues-

Tabla. Resultados tras el tratamiento con hormona de crecimiento a talla casi final en los principales estudios.

	Blum et al (2013) <i>n</i> = 47	GeNeSIS <i>n</i> = 90	GeNeSIS (sólo prepuberal) <i>n</i> = 42	Bruzzi et al (total) <i>n</i> = 46	Bruzzi et al (subgrupo mutación) <i>n</i> = 29	Bruzzi et al (subgrupo enhancer) <i>n</i> = 16
<b>Edad de inicio del tratamiento</b>	$8,3 \pm 2,7$	$11 \pm 2,4$	$9,2 \pm 2,2$	$8,67 \pm 3,33$	$8,07 \pm 3,34$	$8,56 \pm 3,37$
<b>Talla inicial</b>	$-3,2 \pm 0,8$	$-3 \pm 0,87$	$-3,2 \pm 0,88$	$-2,37 \pm 0,67$	$-2,34 \pm 0,64$	$-2,41 \pm 0,74$
<b>Talla final</b>	$-1,95 \pm 1,32$	$-2,01 \pm 0,9$	$-2 \pm 0,8$	$-1,65 \pm 0,94$	$-1,62 \pm 1$	$-1,72 \pm 0,84$
<b>Incremento de la talla final (DE)</b>	$1,34 \pm 0,18$	$0,83 \pm 1$	$1,19 \pm 0,9$	$0,80 \pm 0,98$	$0,88 \pm 0,96$	$0,67 \pm 1,02$
<b>Dosis (<math>\mu\text{g/kg/día}</math>)</b>	50-55	43-50	44-53	32-42	32-42	32-42
<b>% talla &gt; -2 DE</b>	57	53				
<b>Duración del tratamiento</b>	$6 \pm 2$	$4,4 \pm 2,3$	$5,98 \pm 2,15$	$6,97 \pm 1,5$	$7,7 \pm 1,5$	$6,8 \pm 1,4$
DE: desviación estándar.						

ta en el incremento de talla en el primer año de tratamiento.

### ¿Cuál es la mejor dosis que se debe emplear?

Las dosis empleadas tienen un rango amplio: la más elevada es la utilizada por Blum et al en el ensayo clínico y por otros autores, de 50-55 µg/kg/día<sup>1,2,8</sup>. El Ministerio<sup>2</sup> recomienda una dosis de 40-50 µg/kg/día y hay trabajos con dosis de 30-45 µg/kg/día con buena respuesta<sup>7</sup>. Dosis menores, como la utilizada en el trabajo de Marstrand-Joergensen et al (2017) de 29 µg/kg/día demostraron un menor incremento en la talla, de tan sólo 0,25 DE<sup>9</sup>.

### ¿Qué efecto tiene sobre las proporciones corporales?

No parece empeorar la desproporción en segmentos y tampoco incrementa la deformidad de Madelung. En el trabajo italiano refieren una leve mejoría en la *ratio* talla sentada/talla en el grupo de alteración genética en zonas reguladoras<sup>7</sup>.

### ¿Qué efecto tiene sobre la edad ósea?

El adelanto óseo durante el tratamiento es igual que el que ocurre en otras indicaciones de tratamiento con GH.

### ¿Qué efecto se ve sobre el nivel del factor de crecimiento seudoinsulínico I (IGF-I)?

Existe un incremento en los niveles de IGF-I, al igual que en el resto de las indicaciones. Hay que vigilar estos niveles y ajustar la dosis en caso necesario. En algunos trabajos se describe hasta un 12-18% de pacientes que en algún momento del tratamiento tiene niveles de IGF-I > +2 DE sin que sea necesario suspender el tratamiento.

### Efectos secundarios

Los efectos secundarios bajo ensayo clínico fueron escoliosis, crecimiento de manos, artralgias e hipotiroidismo<sup>1,2</sup>. En la recogida en vida real de GeNeSIS, el más frecuente fue la escoliosis<sup>6</sup>.

### ¿Existen no respondedores?

En el trabajo de Blum et al (2013) hubo hasta un 25% de no respondedores, definido como incremento de talla menor de 0,5 DE en el primer año de tratamiento. Ellos los atribuyen a falta de adherencia al tratamiento y a la coexistencia de posibles alteraciones añadidas, como resistencia al IGF-I<sup>2</sup>.

No existen guías para establecer el punto de corte que defina la buena o la mala respuesta. Para otras indicaciones está establecido como buena respuesta el incremento de la talla de al menos 0,5 DE. En el trabajo de predicción con el modelo Cologne se observa que el cambio en la talla tras un año de tratamiento es mejor predictor que la velocidad de crecimiento absoluta. La predicción es menos fiable que la que se puede realizar en el déficit de GH. Este trabajo tiene como limitación tener una muestra pequeña<sup>8</sup>.

### ¿Se beneficiarían los casos con talla normal, pero pronóstico malo?

Para poder establecer una indicación de tratamiento es necesario llegar al diagnóstico de la talla baja tras el estudio pertinente. Cabe remarcar que hay niños con deficiencia en *SHOX* que no manifiestan evidencia de displasia esquelética u otras anomalías clínicas, perteneciendo al grupo de talla baja idiopática. Sería muy interesante poder hacer el estudio diagnóstico y genético de una manera temprana, ya que la respuesta al tratamiento va a depender de la edad de inicio, como se ha demostrado en la mayoría de las series.

Otra cuestión es la contraria, la situación de conocer la presencia de alguna de las alteraciones genéticas patogénica, pero ser la talla prepupal no inferior a  $-2$  DE.

El trabajo de Dantas et al aboga por el tratamiento para evitar la pérdida del potencial de crecimiento<sup>10</sup>.

Dejo la reflexión sobre si debe ser criterio la talla inferior a  $-2$  DE para el inicio del tratamiento o no exigir ese criterio, al igual que ocurre con el síndrome de Turner.

### Tratamiento con hormona de crecimiento y análogos de la GnRH

El crecimiento prepupal puede estar conservado, pero está demostrada la pérdida del potencial de crecimiento durante la pubertad por el efecto de los estrógenos sobre el cierre

del hueso; el brote puberal, por lo tanto, es más atenuado.

En los pacientes tratados con hormona de crecimiento recombinante, la pubertad acontece en tiempo y ritmo normal.

¿Qué hacer si el diagnóstico se realiza en la pubertad o entra en la pubertad cuando aún la talla es baja?

El trabajo de Dantas et al<sup>10</sup> compara un grupo de pacientes que no reciben tratamiento y otro tratado con GH más análogos o solo GH. En los resultados destaca la pérdida de talla de  $-0,8$  DE sobre la talla inicial y el aumento de la prevalencia de talla baja del 31 al 77%. En el grupo tratado con GH, la talla mejoró en  $0,6$  DE, con reducción de la prevalencia de talla baja del 61 al 28% (Figura). En el grupo de GH más análogos, la talla final fue similar a

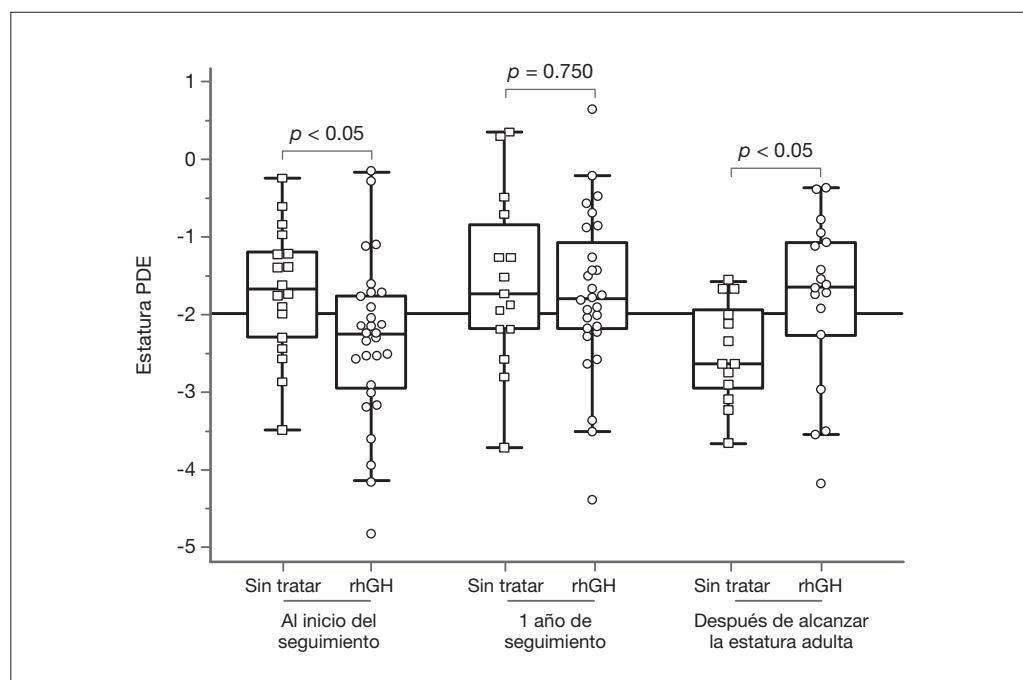


Figura. Comparación entre desviación estándar de la talla en tratados y no tratados con hormona del crecimiento en la haploinsuficiencia de *SHOX*. (Tomado de: Dantas et al<sup>10</sup>).

la del grupo tratado sólo con GH. Los análogos permiten que no exista la pérdida de talla que determinan los cálculos pronóstico.

La dosis utilizada por estos autores es de 49 µg/kg/día, con una duración de 4,6 años para la GH y de 2,4 años para los análogos.

Separado por sexos, las mujeres tuvieron una ganancia media de talla en la pubertad de 23,5 cm si recibían tratamiento frente a 16,9 cm del grupo sin tratamiento. Para los hombres, el crecimiento fue de 30,3 cm en los tratados frente a 21,5 cm en los no tratados. Objetivamente, la ganancia total en el estirón puberal es inferior a la media poblacional en mujeres y hombres afectados de alteración en el gen *SHOX* en su evolución natural.

Previo a este trabajo se habían publicado otros con número muy reducido de casos, pero los resultados también estaban en la línea de Dantas et al<sup>10-14</sup>.

Este trabajo nos deja dos mensajes muy claros: el primero, la clara evidencia de peor crecimiento en pubertad de estos pacientes. Y el segundo la oportunidad de mejorar una peor predicción de talla adulta con la terapia combinada.

## Comentarios finales

El tratamiento con GH ha demostrado el beneficio sobre el incremento de talla. Nuestra tarea será procurar el inicio temprano del tratamiento y evaluar la respuesta de manera estrecha para optimizar el resultado modificando dosis o añadiendo análogos, este último aspecto aún con necesidad de más trabajos.

## Bibliografía

1. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al, for the SHOX Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 219–228. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1409>.
2. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and turner syndrome: Results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1383-92.
3. Ministerio de Sanidad. Criterios para la utilización racional en niños de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-I) humano. URL: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios\\_HC\\_IGF-I\\_Ninos\\_febrero\\_2023.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF-I_Ninos_febrero_2023.pdf). Fecha última consulta: 15.09.2023.
4. Donze SH, Meijer CR, Kant SG, Zandwijken GR, van der Hout AH, van Spaendonck RM, et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 611-21.
5. Spurna Z, Capkova P, Srovnal J, Duchoslavova J, Punova L, Aleksijevic D, et al. Clinical impact of variants in non coding regions of SHOX – Current knowledge. *Gene* 2022; 818: 146238.
6. Benabbad I, Rosilio M, Child CJ, Carel JC, Ross JL, Deal CL, et al. Safety outcomes and near-adult height gain of growth hormone-treated children with shox deficiency: data from an observational study and a clinical trial. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 42-50.

7. Bruzzi P, Vannelli S, Scarano E, Di Iorgi N, Parpagnoli M, Salerno M, et al. Real-life long-term efficacy and safety of recombinant human growth hormone therapy in children with short stature homeobox-containing deficiency. *Endocr Connect* 2023; 12: e220402.
8. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Jones C, Blum WF, Schoenau E. Growth response to growth hormone treatment in patients with SHOX deficiency can be predicted by the Cologne prediction model. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 31: 25-31.
9. Marstrand-Joergensen M, Jensen R, Aksglaede L, Duno M, Juul A. Prevalence of SHOX haploinsufficiency among short statured children. *Pediatr Res* 2017; 81: 335-41.
10. Dantas N, Funari MF, Vasques GA, Andrade NL, Rezende RC, Brito V, et al. Adult height of patients with SHOX haploinsufficiency with or without GH therapy: a real-world single-center study. *Horm Res Paediatr* 2022; 95: 264-74.
11. Shapiro S, Klein GW, Klein ML, Wallach EJ, Fen Y, Godbold JH, et al. SHOX gene variants: growth hormone/insulin-like growth factor-1 status and response to growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 26-35.
12. Ogata T, Onigata K, Hotsubo T, Matsuo N, Rappold G. Growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in haploinsufficiency of SHOX. *Endocr J* 2001; 48: 317-22.
13. Scalco RC, Melo SJ, Pugliese-Pires PN, Funari MF, Nishi MY, Arnhold IJ, et al. Effectiveness of the combined recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in pubertal patients with short stature due to SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 328-32.
14. Salmon-Musial A, Rosilio M, David M, Huber C, Pichot E, Cormier-Daire V, et al. Clinical and radiological characteristics of 22 children with SHOX anomalies and familial short stature suggestive of Léri-Weill dyschondrosteosis. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 178-85.

# Alteraciones del metabolismo lipídico en la edad pediátrica

Lourdes Rey Cordo

*Endocrinología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo*

## Bases fisiopatológicas y diagnósticas

El colesterol (precursor de hormonas esteroideas) es, junto con los fosfolípidos, constituyente de las membranas celulares. Los triglicéridos se almacenan en el tejido adiposo y, a través de los ácidos grasos que los constituyen, son fuente de energía para el organismo en periodos de ayuno.

Las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular, constituyen la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo. En España suponen la primera causa de muerte, con mayor incidencia que el cáncer y la COVID-19, incluso en el año de su mayor expresión clínica<sup>1</sup>.

Desde que se conoce la relación entre la formación de placa de ateroma y la elevación del colesterol (1910), la investigación se ha centrado en sus mecanismos de desarrollo, y en la creación de estrategias para su control y tratamiento. Múltiples estudios poblacionales han demostrado su papel en el aumento de la mortalidad<sup>2</sup>. Dado que este proceso se inicia en la infancia, identificar y tratar la población de riesgo es imprescindible.

El colesterol y los triglicéridos son insolubles en agua, por lo que para su transporte deben unirse a proteínas (apoproteínas), conformando estructuras complejas (lipoproteínas) formadas por colesterol esterificado y triglicéridos en su interior; y por colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas en la periferia.

## Principales lipoproteínas

1. **Quilomicrones:** principal lipoproteína del metabolismo exógeno. Están constituidas por triglicéridos en más de un 90%. La apoproteína predominante es la ApoB48 (extremo terminal de la ApoB100), y otras como ApoA1, II, IV y V.

Las micelas resultantes de la emulsión de los ácidos biliares y la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta son captadas desde la luz intestinal por el receptor FAT/CD36, mientras que el colesterol es captado por la proteína Niemann-pick C1-like1 y sufre esterificación por la enzima acil-CoA-colesterolaciltransferasa. El enterocito, a través de la proteína de transferencia microsómica, aglutina el colesterol esterificado con triglicéridos y lo une a la ApoB48. Los quilomicrones recién formados son transformados me-



diante las proteínas de tipo COP II: SAR 1a y SAR 1b. Posteriormente, son secretados a la circulación general.

En el endotelio vascular del tejido adiposo, el músculo cardíaco, el estriado y los macrófagos, la enzima lipoproteinlipasa va hidrolizando los quilomicrones extrayendo ácidos grasos libres, por lo que va disminuyendo su contenido en triglicéridos. Además, a través del intercambio con las partículas lipoproteínas de alta densidad (HDL), se enriquecen de colesterol (proteína transferidora de ésteres de colesterol), fosfolípidos (proteína transferidora de fosfolípidos) y proteína ApoE. El hepatocito, a través de los receptores para la ApoE, los retira rápidamente de la circulación. El resto serán retirados por los proteoglicanos en el espacio DISE, receptores de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), LRP1, LRP5 y *syndecan 1*.

Tras 4-6 horas de la ingesta, los quilomicrones disminuyen rápidamente en la sangre y son indetectables a las 10 horas.

2. **VLDL:** resultan del metabolismo endógeno de los lípidos. Están constituidas en un 50-65% por triglicéridos, un 10% por colesterol esterificado y un 5% por colesterol libre. Los triglicéridos, obtenidos por la esterificación de ácidos grasos de cadena larga, colesterol libre y fosfolípidos, son empaquetados con la ApoB100 y en menor proporción con la ApoE y la C, mediante la proteína de transferencia microsómica a nivel del hepatocito. Las VLDL liberadas al plasma son hidrolizadas por la lipoproteinlipasa del endotelio vascular a nivel de tejido muscular y adiposo, y se van enriqueciendo con colesterol y ApoE (VLDL residual e lipoproteínas de densidad intermedia [IDL]).

3. **Remanentes de VLDL e IDL:** contienen menos triglicéridos y mayor proporción de colesterol esterificado y fosfolípidos. Las apoproteínas principales son la B100, y las CII, CIII y E. Más del 50% de ellas son captadas a nivel hepático por el receptor de LDL.

4. **LDL:** se obtienen por la acción de la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática. Son las partículas más ricas en colesterol y representan el 70% del colesterol plasmático en un sujeto con metabolismo normal. Están constituidas en un 35% por colesterol esterificado, un 10% por colesterol libre y en torno a un 25% por fosfolípidos. La apoproteína que la constituye es la ApoB100.

**Eliminación de LDL del plasma:** el receptor de LDL (identificado en 1982 por Goldstein y Brown) es imprescindible para retirar de la circulación estas partículas a nivel hepático (70%) y a nivel de los tejidos periféricos. Se trata de un mecanismo saturable y su expresión en la membrana disminuye si el interior celular está saturado de LDL. El proceso está regulado por las proteínas de transcripción reguladas por esteroides (*SREBP*): *SREBP-1c* y *SREBP-2*.

El receptor de LDL, una vez unido a su sustrato (LDL), sufre un proceso de endocitosis, en el que interviene la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH), codificada por el gen *LDLRAP1*. Tras la endocitosis, el receptor de LDL puede ser reciclado y reutilizado. Si el receptor se une a la proteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (*PCSK9*), es destruido en los lisosomas<sup>3</sup>, a través de la lipasa ácida lisosómica, codificada por *LIPA* (MIM: 613497).

El exceso de LDL no captadas por su receptor específico, junto con remanentes

de VLDL e IDL que permanecen en el plasma, puede atravesar la pared endotelial y ser retenido por los proteoglicanos del espacio subendotelial y por los macrófagos (receptor *scavenger* o basurero), iniciando así el proceso aterosclerótico.

**5. Lipoproteína(a):** es similar a la LDL en cuanto a su composición lipídico-proteica, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína(a). Puede atravesar la barrera endotelial y contribuir a la arterioesclerosis.

**6. HDL:** son las de menor tamaño. Están constituidas por fosfolípidos (55%). Las apoproteínas principales son la ApoA1 y otras (AII, CIII, E y M). Proceden de la síntesis a nivel intestinal, hepático y desde los quilomicrones en el plasma, y vehiculizan el colesterol desde los tejidos hasta el hígado. Contienen ApoA1 y fosfolípidos, y el colesterol lo obtienen a través de la unión a la *ATP-binding cassette protein AI, [ABCA1]* y G1 (*ABCG1*), situadas en la membrana celular; también interviene el receptor de membrana *scanveger* de tipo BI (SR-BI). El colesterol que los constituye es esterificado por medio de la lecitincolesterol aciltransferasa. Las HDL son cada vez más ricas en colesterol y otras apoproteínas (A, C y E) a través del intercambio con VLDL y quilomicrones.

Los hepatocitos captan las partículas HDL a través del receptor de membrana SR-B120 y el receptor CD36. El colesterol será reutilizado para la síntesis de VLDL, mientras que el resto será excretado por la bilis.

Se han considerado estas partículas como 'colesterol bueno'. Se les ha asignado actividad antiinflamatoria, antioxidante y antiapoptótica, y aportan colesterol para la síntesis hormonal,

mantenimiento del endotelio. Sin embargo, en circunstancias especiales podrían ser lesivas para la pared arterial<sup>4</sup>.

## Diagnóstico de dislipidemia en la edad pediátrica

Los niveles de colesterol total, colesterol-LDL (C-LDL), colesterol-HDL (C-HDL) y triglicéridos ascienden paulatinamente desde el nacimiento. A los 2-4 años se estabilizan y se mantienen durante los años prepuberales. A partir de los 10-12 años, los niveles plasmáticos disminuyen un 5-10%. En los últimos años de la adolescencia, se produce un ascenso, y alcanzan los niveles medios de los adultos a partir de los 20 años.

## Diagnóstico de dislipidemia

**Población de referencia:** niños mayores de 2 años y adolescentes con:

- Antecedentes familiares de dislipidemia (uno o ambos padres con colesterol total  $\geq 240$  mg/dL) y/o eventos cardiovasculares precoces (varones menores de 55 años o mujeres menores de 65 años): infarto de miocardio, angina de pecho, *bypass* coronario, muerte súbita o enfermedad vascular.
- Sobrepeso/obesidad o dieta muy desequilibrada mantenida durante largos períodos u otros factores de riesgo, como tabaquismo o sedentarismo.
- Enfermedades que pueden causar hipercolesterolemia secundaria (cáncer, enfermedad de Kawasaki, enfermedad renal crónica, cardiomiopatía, hipertensión, diabetes mellitus...).

## ¿Qué parámetros?:

*Estudio inicial:* colesterol total y triglicéridos.

- Si el colesterol total es inferior a 200 mg/dL (o el C-LDL inferior a 110 mg/dL), se debe repetir el estudio cada cinco años, dado que son población de riesgo.
- Si el C-LDL está entre 110 y 129 mg/dL, hay que controlar anualmente e indicar recomendaciones dietético-nutricionales y aumento de la actividad física<sup>6</sup>.
- Si la concentración de colesterol total es superior a 200 mg/dL, se debe repetir el análisis en condiciones estandarizadas: dieta habitual los 15 días previos, tras 12 horas de ayuno y al menos dos meses después de situaciones como enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugía, para evaluar un estado metabólico estable, con determinación de C-HDL, C-LDL, triglicéridos y, si es posible, ApoB (constituyen LDL y VLDL) y ApoA1 (HDL), y lipoproteína(a) (Tabla 1).

En la mayoría de los laboratorios, la medición por técnica de ultrafiltración de LDL no está disponible y se usa la fórmula de Friedewald para la estimación del C-LDL (en mg/dL): colesterol total – (HDL + triglicéridos/5).

No es válido para niveles de triglicéridos > 400 mg/dL<sup>8</sup>.

Colesterol no HDL: (colesterol total – C-HDL): representa el colesterol de las lipoproteínas aterógenas y correlaciona con los niveles de ApoB<sup>9</sup>.

## Ante la hipercolesterolemia: tres preguntas fundamentales

1. ¿Es una dislipidemia secundaria? Causas principales:

- *Endocrino/metabólicas*: diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, panhipopituitarismo, síndrome de ovarios poliquísticos...
- *Reumatológicas/inflamatorias*: artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso diseminado.
- *Nefropatías*: síndrome nefrótico y hemolítico-urémico, e insuficiencia renal crónica.

Tabla 1. Valores de referencia en la edad pediátrica.

Categorías	Aceptable mg/dL (mmol/L)	Border line mg/dL (mmol/L)	Elevado mg/dL (mmol/L)
Colesterol total	<170 (4,4)	170-199 (4,4-5,2)	<200 (5,2)
C-LDL	<110 (2,8)	110-129 (2,8-3,3)	<130 (3,4)
No C-HDL	<120 (3,1)	120-144 (3,1-3,7)	<145 (3,8)
ApoB	<90 (2,3)	90-109 (2,3-2,8)	<110 (2,8)
TG 0-9 años	<75 (0,8)	75-99 (0,8-1,1)	<100 (1,1)
TG 10-19 años	<90 (1)	90-129 (1,1-1,5)	<130 (1,5)
C-HDL	>45 (1,2)	40-45 (1-1,2)	<40 (1)
Lipoproteína(a)	>120 (3,1)	115-120 (3-3,1)	<115 (3)

C-HDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol-lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos. (Adaptado de: Daniels SR, Benuck I, Christakis DA, et al. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Full report, 2011. National Heart, Lung, and Blood Institute. Disponible a: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd\\_ped/peds\\_guidelines\\_full.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd_ped/peds_guidelines_full.pdf)).

- *Enfermedades de depósito:* glucogenosis, enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs...
- *Fármacos:* corticoides, alcohol, anticonceptivos orales, antipsicóticos, isotretinoína, algunos antirretrovirales...
- *Otras:* obesidad, enfermedad de Kawasaki, pancreatitis, colestasis...

## 2. ¿Antecedentes familiares presentes?

- *Hipercolesterolemia familiar monogénica:* la forma más frecuente es la hipercolesterolemia familiar heterocigota, por defecto del receptor de LDL (OMIM 606945), cuya frecuencia es de 1/200 a 1/500. Es de herencia autosómica dominante, con riesgo elevado de enfermedad vascular.

Se debe sospechar si el C-LDL del paciente supera el percentil 98 y otros familiares (progenitores, tíos o abuelos) presentan colesterol total > 300 mg/dL y/o antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Se debe sospechar hipercolesterolemia familiar homocigota (más rara, 1 por cada 300.000-500.000) si el C-LDL es  $\geq 500$  mg/dL o si tras tratamiento farmacológico persiste el LDL  $\geq 300$  mg/dL, especialmente si existen xantomas antes de los 10 años.

Otras hipercolesterolemias monogénicas con herencia autosómica dominante son secundarias a mutaciones en el gen de la ApoB (OMIM107730) o en la PCSK9 (OMIM 607786).

- *Hiperlipidemia familiar combinada:* es autosómica dominante, de expresión incompleta en la infancia. Tiene menor riesgo de enfermedad vascular que

la previa. El diagnóstico es C-LDL y triglicéridos en percentil mayor de 95 (ambos o uno de ellos), que pueden ir cambiando a lo largo del tiempo. Las lipoproteínas de uno de los progenitores deben tener igual comportamiento. Suele presentar historia familiar de obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 o gota.

- *Hipercolesterolemia poligénica:* es la más frecuente y la de menor riesgo. Se caracteriza por C-LDL discretamente elevado, mayor de 130 mg/dL, con padres y hermanos con concentraciones similares (agregación familiar).

## 3. ¿No hay antecedentes familiares?

- *Hipercolesterolemia autosómica recesiva* (OMIM 605747): es muy rara en nuestro medio, y presenta déficit del adaptador de la ARH o su incapacidad para interactuar con el receptor de LDL. Cursa con disminución del aclaramiento de LDL y aumento secundario de C-LDL y colesterol total. El fenotipo es similar al de la hipercolesterolemia familiar homocigota, pero, en general, menos grave y con mejor respuesta a los fármacos hipolipemiantes. Cursa con xantomas grandes desde la infancia, colesterol total mayor de 500 mg/dL y aparición de enfermedades cardiovasculares en menores de 30 años<sup>6</sup>.

- *Sitosterolemia:* la mayor parte de los fitosteroles absorbidos a nivel intestinal son eliminados a través del hígado y el sistema biliar por el heterodímero ABCG5/ABCG8. En sujetos sanos, menos del 1% de ellos es retenido. Cuando el sistema falla por mutación del transportador ABCG5/ABCG8 (OMIM 605459 y OMIM 210250)<sup>7</sup>, se produce aumento de esteroides vegetales en la

sangre y el C-LDL, xantomatosis tendinosa y xantelasmas, con riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

## Triglicéridos elevados

*Secundaria:* la causa más común es el síndrome metabólico en el niño obeso, en el que habrá disminución de C-HDL con cifras normales de C-LDL.

*Primaria:* hipertrigliceridemia familiar, con cifras de triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL con cifras normales de C-LDL. Se han descrito varias alteraciones, entre ellas, el déficit de lipoproteinlipasa y de ApoCII.

En los casos de déficit de lipoproteinlipasa (OMIM 609708), de herencia autosómica recesiva, es muy característico el aspecto lechoso del suero, debido al acúmulo de quilomicrones. Los niveles de triglicéridos pueden ser muy elevados (>2.000 mg/dL) y su complicación más frecuente es la pancreatitis aguda.

## Y si el colesterol está bajo...

*Hipoalfalipoproteinemia:* cursa con niveles bajos de C-HDL en el plasma.

- Enfermedad de Tangier (OMIM 205400). Es la más grave. Cursa con ausencia de C-HDL (menor de 5 mg/dL) en el plasma y acumulación de ésteres de colesterol en los tejidos: hígado, bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, timo, mucosa intestinal, nervios periféricos y córnea. Tiene un riesgo elevado de sufrir enfermedad cardiovascular.
- La deficiencia de lecitincolesterol-aciltransferasa y la deficiencia de apoA1 son otras causas de disminución del C-HDL.

En las formas más leves de hipoalfalipoproteinemia (C-HDL entre 15 y 35 mg/dL), su expresi-

vidad clínica es variable, y puede ser causa de enfermedad cardiovascular prematura.

*Hipobetalipoproteinemia:* disminución de lipoproteínas que contienen ApoB (LDL, VLDL y quilomicrones).

- Abetalipoproteinemia autosómica recesiva: gen *MTTP* (4q24). Es la más grave: LDL < 0,1 g/L; triglicéridos < 0,2 g/L; y ApoB < 0,1 g/L.
- Hipobetalipoproteinemia: es de transmisión codominante, debido a mutaciones en los dos alelos del gen *APOB* (2p24-p23).
- Hipobetalipoproteinemias benignas: son de transmisión codominante. Están causadas por mutaciones heterocigotas en el gen *APOB* o en el gen *PCSK9* (1p34.1-p32).
- Enfermedad de retención de quilomicrones, autosómica recesiva, gen *SAR1B* (SARA2;5q31.1): los enterocitos son incapaces de fabricar quilomicrones. Comienza en la infancia con retraso del crecimiento, diarrea, vómitos, distensión abdominal y malabsorción grasa con esteatorrea, desnutrición grave y déficit de vitaminas liposolubles. La endoscopia demuestra apariencia *gelée blanche* ('glaseado blanco') de la mucosa duodenal.

## Elevación de la lipoproteína (a)

Se recomienda determinarla una vez en la vida, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, pobre respuesta al tratamiento con estatinas, estenosis aórtica o eventos isquémicos recurrentes, y, obviamente, en los familiares de pacientes con lipoproteína(a) elevada. Los pacientes con lipoproteína(a) muy elevada (>180 mg/dL; 430 nmol/L) tienen un riesgo cardiovascular

equivalente al de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

## Bibliografía

1. INE. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad (7947). INE. URL: <https://www.ine.es/>. Fecha última consulta: 13.09.2023.
2. Gofman J.W, Delalla O, Glazier F, Freeman NK, Lindgren FT, Nichols AV, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *J Clin Lipidol* 2007; 1: 104-41.
3. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
4. Rosenson RS, Brewer HBJ, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 48-60.
5. Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Dislipemias en edad pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 125-40.
6. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene* 2015; 555: 23-32.
7. Lütjohann D, von Bergmann K. Phytosterolaemia: diagnosis, characterization and therapeutical approaches. *Ann Med* 1997; 29: 181-4.
8. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al; en representación del Grupo Multidisciplinar de Trabajo de Lípidos y Riesgo Vascular. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile? *Clin Investig Arterioscler* 2023; 35: 91-100.



# Dislipidemia en niños y adolescentes: manejo y actitud terapéutica

Luis Salamanca Fresno

*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## Introducción

Dislipidemias: son trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas que pueden dar lugar a las siguientes alteraciones:

- Elevación del colesterol total.
- Elevación de colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) .
- Elevación del colesterol-lipoproteína de no elevada densidad (no HDL).
- Elevación de los triglicéridos.
- Bajo colesterol-HDL.

El inicio de la terapia en la infancia/adolescencia está indicado para reducir la arterioesclerosis y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular prematura.

## ¿Cuándo derivar al especialista?

- Cuando existe trastorno genético primario conocido.
- C-LDL > 190 de repetición que no responde a intervenciones básicas (se recomienda, en general, un test genético).
- Pacientes en riesgo de enfermedad cardiovascular prematura con C-LDL > 130 mg/dL.
- Pacientes que requieran una segunda línea de tratamiento.

- Triglicéridos > 1.000 mg/dL (sospecha alta de hipertrigliceridemia primaria genética).

## Estratificación del riesgo

Se refiere al riesgo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica precoz.

### Pacientes pediátricos de alto riesgo:

- Hipercolesterolemia familiar homocigota.
- Diabetes (1 o 2).
- Enfermedad renal terminal.
- Enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios persistentes.
- Vasculopatía en trasplante de órgano sólido.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños supervivientes de cáncer.
- $\geq 2$  factores de riesgo moderado.

### Pacientes pediátricos de moderado riesgo:

- Obesidad grave (índice de masa corporal > p99 o > 35 kg/m<sup>2</sup>).
- Hipertensión arterial (tensión arterial > p95 o > 130/80 mmHg en tres ocasiones aisladas).
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota.



- Enfermedad renal crónica en estadio pre-diálisis.
- Coartación o estenosis aórtica.
- Niños supervivientes de cáncer sometidos a irradiación torácica.
- $\geq 3$  factores de 'en riesgo'.
- Niños < 10 años: principalmente requerirán cambios en el estilo de vida. En caso de factores de riesgo cardiovascular, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o hipercolesterolemia primaria grave (C-LDL > 400 mg/dL), pueden beneficiarse de terapia farmacológica precoz.

#### Pacientes pediátricos en riesgo:

- Obesidad: índice de masa corporal = p95-p99.
- Insulinorresistencia con comorbilidades (esteatosis hepática, ovario poliquístico, etc.).
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (infarto, angina, muerte súbita, etc.) en familiares de primer grado (padres o hermanos) antes de los 55 años en los y antes de los 65 años en las mujeres.
- Progenitor con dislipidemia conocida o triglicéridos > 240 mg/dL.
- Fumador (incluye fumador pasivo).
- Hipertensión arterial de bata blanca.
- Enfermedad inflamatoria crónica (lupus eritematoso sistémico o artritis idiopática juvenil).
- Virus de la inmunodeficiencia humana.
- Enfermedad de Kawasaki con aneurismas en regresión.
- Cardiomiopatía.
- Cardiopatía congénita intervenida.
- Niños supervivientes de cáncer sometidos a quimioterapia cardiotoxica.
- Depresión y trastorno bipolar.
- Niños con hipercolesterolemia aislada.
- Niños > 10 años: medidas no farmacológicas: cambios en el estilo de vida cardiosaludables, modificaciones dietéticas, actividad física, pérdida de peso y evitar el humo del tabaco. Terapia farmacológica (principalmente estatinas) reservada para pacientes de alto riesgo que no responden adecuadamente a cambios en el estilo de vida:
  - Pacientes en la categoría de alto riesgo + C-LDL > 130 mg/dL: cambios en el estilo de vida y terapia con estatinas simultáneamente. El objetivo del tratamiento es un C-LDL < 100 mg/dL.
  - Pacientes en las categorías de riesgo moderado o en riesgo: el manejo inicial son los cambios en el estilo de vida. Las estatinas se reservan si a los 3-6 meses el LDL es  $\geq 160$  mg/dL. El objetivo del tratamiento es un C-LDL < 130 mg/dL.
  - Pacientes con hipercolesterolemia sin otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: el manejo inicial son los cambios en el estilo de vida.

#### Manejo en relación con el riesgo:

- Hipercolesterolemia franca: posible dislipidemia primaria (hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota grave). Probablemente no responda exclusivamente a dieta y modificaciones del estilo de vida, y precise intervención farmacológica con múltiples agentes.
- C-LDL  $\geq 190$  mg/dL a pesar de un manejo inicial: se recomienda inicio de tratamiento con estatinas. Deben remitirse a una unidad especializada en lípidos, ya que es probable que tengan una hipercolesterolemia familiar heterocigota u otro trastorno genético que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

### Estilo de vida cardiosaludable:

Para todos los pacientes con hipercolesterolemia es la terapia inicial, e incluye modificaciones dietéticas, ejercicio físico, pérdida de peso en caso de obesidad, maximizar el sueño de buena calidad y evitar la exposición al humo del tabaco (activos o pasivos). En niños con comorbilidades, factores de alto riesgo o niveles de C-LDL > 190 mg/dL, esta medida aisladamente no será suficiente y precisa asociar terapia farmacológica.

Las modificaciones dietéticas mejoran modestamente los niveles lipídicos en pacientes pediátricos con y sin hipercolesterolemia. Se basan en reducir el aporte de grasas saturadas y *trans*, e incrementar el consumo de fibra a través de frutas, verduras y productos integrales. Los suplementos dietéticos (esteroles vegetales y ésteres de estanol) también mejoran modestamente el C-LDL. Todos los niños (y más enérgicamente los niños con dislipidemia) deben incrementar el consumo de grasas poli- y monoinsaturadas; aunque el aporte total de grasas no debería superar el 30% del aporte energético, siempre el aporte de grasas *trans* y saturadas no debe superar el 10%. Los suplementos de ácidos grasos omega-3 pueden usarse en pacientes con hipertrigliceridemia.

Existe evidencia de que una actividad física diaria vigorosa y la reducción de las actividades sedentarias mejoran los niveles lipídicos y reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular precoz. No queda claro si es independiente o va asociado a la pérdida de peso.

### Estatinas:

Constituyen los agentes de primera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia en la infancia. La Food and Drug Administration estadounidense aprueba el uso en la infancia de la lovastatina, simvastatina, la pravastatina, la rosuvastatina y la atorvastatina.

Deben comenzarse con la dosis más baja, una vez al día y preferiblemente de forma nocturna, ya que la síntesis de C-LDL ocurre en este período.

De media reducen los niveles de C-LDL 25-40 mg/dL y la progresión de aterosclerosis subclínica (el grosor de la íntima-media carotídea y la dilatación mediada por flujo). Además, cuanto más precoz sea el tratamiento, los beneficios parecen mantenerse con el tiempo, reduciendo los posibles eventos cardiovasculares futuros.

Los efectos secundarios son raros e incluyen miopatía, diabetes mellitus de tipo 2 y elevación de las enzimas hepáticas. Son más frecuentes con altas dosis y en combinación con otras medicaciones (particularmente ciclosporina, antifúngicos azólicos, y otras medicaciones y alimentos [pomelo] que actúan a través del citocromo P450). La adherencia al tratamiento es buena generalmente.

### Agentes de segunda línea:

Se reservan en caso de alcanzarse la máxima dosis tolerada de estatinas sin alcanzar el objetivo de C-LDL o si no se toleran adecuadamente.

- Inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba): es el más utilizado como agente de segunda línea debido a su perfil de seguridad y sus escasos efectos secundarios. Incluso en monoterapia en niños con dosis de 10 mg/día es capaz de reducir los niveles de C-LDL hasta un 28% y el colesterol total (21%) según los estudios.
- Secuestrantes de ácidos biliares: no son tan eficaces como las estatinas en reducir los niveles de C-LDL. Además, presentan efectos secundarios (estreñimiento, flatulencias y malabsorción de otros medicamentos) que provocan una

escasa adherencia. Son altamente seguros, ya que no se absorben de forma sistémica. Se han descrito descensos del C-LDL entre el 10 y el 20%.

- Derivados del ácido fibríco (fibratos): están reservados para la hipertrigliceridemia grave.
- Niacina: eleva los niveles de HDL un 20-30%, aunque presenta frecuentemente efectos secundarios (exantema, eritrodermia y cefalea) y no hay evidencia de beneficio en la prevención del riesgo cardiovascular. Sus datos de uso en pediatría son escasos.
- Inhibidores de PCSK9 (evolocumab y alirocumab): son anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PCSK9, una proteína cuyo papel es regular los niveles plasmáticos de C-LDL. En Estados Unidos, el evolocumab está aprobado en pacientes  $\geq 10$  años con hipercolesterolemia familiar homo- y heterocigota. En Europa, el uso de evolocumab se reserva para pacientes  $\geq 12$  años con hipercolesterolemia familiar homocigota. En general, el alirocumab está aprobado sólo para pacientes adultos. Su uso es subcutáneo, pero presentan buena seguridad y escasos efectos secundarios, entre los que destacan los síntomas pseudogripales. Las reducciones de LDL son aproximadamente hasta de un 40%. Estudios en adultos han demostrado reducciones en los eventos cardiovasculares. El inclisiran es un agente subcutáneo de acción lenta que reduce la síntesis de PCSK9 mediante un efecto de silenciamiento génica.
- Ácido bempedoico: inhibe la enzima por encima de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (el sitio de acción de las estatinas). De esta forma sobrerregula

los receptores de LDL e incrementa el metabolismo de C-LDL.

- Evinacumab: es un anticuerpo monoclonal anti-ANGPTL3. Se ha utilizado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota con actividad del receptor de LDL prácticamente ausente o alterada que no responde a inhibidores de PCSK9. Hay estudios en pacientes adultos y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota que demuestran una reducción significativa en los niveles de C-LDL.
- Lomitapida: se utiliza también principalmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o en formas heterocigotas graves. Se administra por vía oral, pero presenta un elevado riesgo de hepatotoxicidad, por lo que su uso no está expandido en la infancia.
- Lipoaféresis: para pacientes con riesgo muy elevado de eventos cardiovasculares graves (pacientes con hipercolesterolemia homocigota) en los que los objetivos de C-LDL no se han alcanzado con otros tratamientos.
- Trasplante hepático.

### Hipertrigliceridemia:

Se considera hipertrigliceridemia en pediatría:

- Cifras de triglicéridos  $\geq 100$  mg/dL en  $< 10$  años.
- Cifras de triglicéridos  $\geq 130$  mg/dL entre los 10 y los 19 años.

No supone *per se* un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, pero sí que se asocia a condiciones como la obesidad y la diabetes, que sí que asocian riesgo de afectación cardiovascular.

El tratamiento habitualmente se centra en hábitos dietéticos saludables (reducir el consumo de carbohidratos, especialmente los simples, y aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3), actividad física y fomento de pérdida de peso. Ante cifras muy elevadas (triglicéridos  $\geq 400$ -600 mg/dL) se requiere tratamiento médico para evitar el riesgo de pancreatitis. Las estatinas sólo estarían indicadas en caso de conjunción con elevación de colesterol no HDL o de apolipoproteína B. Hay pocos estudios en la edad pediátrica en relación con el tratamiento con ácidos grasos omega-3, pero en pacientes adultos y adolescentes se utilizan en dosis de entre 2 y 4 g/día. Los fibratos (gemfibrocilo y fenofibrato) se reservan para cifras de triglicéridos  $> 1.000$  mg/dL en niños, pero pueden considerarse en adolescentes para cifras entre 400-1.000 mg/dL.

## Bibliografía

1. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198.
2. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics* 2006; 117:544.
3. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5:S213.
4. Ketomäki AM, Gylling H, Antikainen M, et al. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2003; 142:524.
5. Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, et al. Plant stanols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr* 2006; 148:495.
6. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:331.
7. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD006401.
8. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:74.
9. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381:1547.
10. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014; 312:1055.
11. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, et al. The safety of statins in children. *Acta Paediatr* 2013; 102:857.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387.

13. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383:1317.
14. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *J Pediatr* 2003; 142:253.
15. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009; 123:458.

# Actualización en el tratamiento de la enfermedad de Graves en el paciente pediátrico

Paula Casano Sancho

*Especialista del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Profesora Asociada Universitat de Barcelona (U.B.)*

El tratamiento del hipertiroidismo tiene dos objetivos principales: en la etapa de inicio de la enfermedad, mejorar la sintomatología y el control de la función tiroidea; y a largo plazo, conseguir la remisión de la enfermedad con los mínimos efectos secundarios. La primera consideración que debemos hacer es que los pacientes con hipertiroidismo tienen una enfermedad subclínica inicialmente, que probablemente es de larga evolución. El objetivo inicial no es conseguir un eutiroidismo rápido a expensas de mayores efectos secundarios si no mejorar la sintomatología del paciente. Debemos, por ello, priorizar elegir el tratamiento y la dosis que produzcan menor morbilidad y sean mejor tolerados por el paciente. Ante un hipertiroidismo sintomático se debe realizar tratamiento; sólo excepcionalmente algunas formas leves, subclínicas, pueden ser subsidiarias de un breve tiempo de observación.

Es importante informar previamente al paciente y a su familia sobre el tratamiento y las expectativas de éxito, dado el alto riesgo de recaída en la enfermedad de Graves pediátrica. En cuanto al tratamiento definitivo, en

caso de recaída, es crucial realizar una discusión individualizada con el paciente sobre las diferentes opciones, teniendo en cuenta sus circunstancias y factores de riesgo, y hacer partícipe al paciente y a su familia de la decisión.

## Betabloqueantes

El tratamiento con betabloqueantes es de utilidad para los pacientes muy sintomáticos y permite mejorar dicha sintomatología de forma precoz. Habitualmente, lo utilizamos los primeros 7-10 días, para retirarlo posteriormente. Es importante tener en cuenta la tolerancia, y su dosis varía en función de la edad y las características del paciente (Tabla 1).

El más utilizado es el propranolol, en dosis de 10-40 mg; como efecto secundario más frecuente produce hipotensión ortostática, que obliga a reducir las dosis y/o a retirarlos. Habitualmente, en dosis bajas mejora la sintomatología del paciente sin efectos adversos. Dicho tratamiento está contraindicado en el paciente asmático, en el que deberíamos buscar otras alternativas.

Tabla 1. Betabloqueantes.

<b>Propanolol</b>	Dosis habitual <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños: 0,6-1 mg/kg/día (3-4 veces al día)</li> <li>• Adultos: 10-40 mg (3-4 veces al día)</li> <li>• Niños pequeños: bajas dosis son suficientes</li> </ul> Betabloqueante <i>no selectivo</i> Puede bloquear la conversión de $T_4$ a $T_3$ en altas dosis Es el más frecuentemente utilizado Gestantes
<b>Atenolol</b>	Adultos: 25-100 mg (1-2 veces al día) Niños: 0,5-1 mg/kg/día (1-2 veces al día) (máximo 2 mg/kg/día) B1 selectivo Hay que evitarlo en gestantes
<b>Nadolol</b>	Adultos: 40-160 mg (1 vez al día) Niños: 0,5-1 mg/kg/día (1 vez al día) No selectivo Puede bloquear la conversión de $T_4$ a $T_3$
<b>Esmolol</b>	Niños y adultos: 50-100 $\mu$ g/kg/min BIC e.v. (ingreso en la UCI, formas graves, tormenta tirotóxica)

BIC: infusión continua; e.v.: endovenoso; UCI: unidad de cuidados intensivos.

## Tratamiento con tionamidas

Actualmente es el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes en nuestro medio. Sin embargo, hemos de considerar otras opciones en casos determinados, según las circunstancias del paciente y su adherencia al tratamiento, y valorar la elección del paciente.

**Mecanismo de acción:** el principal mecanismo de las tionamidas es actuar como sustrato de la peroxidasa, inhibiendo así la formación de hormonas tiroideas. También tienen un efecto inmunomodulador e inducen la apoptosis de los linfocitos intratiroides.

El propiltiouracilo tiene el efecto adicional de inhibir la conversión de  $T_4$  a  $T_3$ ; sin embargo, su uso se ha limitado en pediatría desde 2010 por la Food and Drug Administration por el riesgo de fallo hepático fulminante descrito, de modo que la primera opción es utilizar metimazol, que parece, además, tener una mejor tasa de adherencia (dosis diaria) y alcanza antes el eutiroidismo.

## Pauta de tratamiento con tionamidas

La dosis dependerá de la edad, la gravedad, los niveles de  $T_4$  libre y factores concomitantes.

En cuanto a la elección de dosis, es importante recordar que algunos efectos secundarios son dependientes de la dosis. Tras revisiones sistemáticas en la bibliografía, se observó que dosis inferiores a las utilizadas históricamente eran capaces de controlar el hipertiroidismo y se asociaban a menores efectos secundarios. Por eso las pautas actuales utilizan dosis inferiores a las anteriormente descritas en la bibliografía.

## Estrategias

Existen dos posibles estrategias en el esquema terapéutico utilizado (Tabla 2).

- **Dosis ajustadas (según la función tiroidea):** es la estrategia más recomendada actualmente, y consiste en utilizar dosis bajas e ir ajustando la dosis en función de la evolución, habitualmente intentan-

Tabla 2. Estrategias de tratamiento con tionamidas.

Estrategias terapéuticas	
<b>Ajuste de dosis escalonadas</b>	0,15-0,3 mg/kg Reducción del 30-50% al alcanzar eutiroidismo (dosis más altas en formas graves: 0,5 mg/kg)
<b>Bloqueo + sustitución con levotiroxina</b>	0,3-0,5 mg/kg + posterior necesidad de añadir levotiroxina al alcanzar eutiroidismo para prevenir el desarrollo de hipotiroidismo asociado al uso de esta dosis

do reducir la dosis al primer mes de tratamiento al 30-50% para evitar la evolución a hipotiroidismo una vez que la  $T_4$  libre se ha normalizado.

- *Dosis bloqueo+ reemplazo*: esta estrategia se ha utilizado sobre todo en las series publicadas de adultos, es lo que se llama dosis de bloqueo, combinada con sustitución con levotiroxina; esta pauta utiliza dosis más altas, que, por tanto, producen un hipotiroidismo precoz, que requiere combinar el tratamiento con sustitución con levotiroxina.

## Efectos secundarios

Los antitiroideos presentan un porcentaje alto de efectos secundarios (hasta un 20% de los casos), que son más frecuentes en los niños más pequeños; los efectos secundarios más frecuentes son leves y transitorios, no impiden continuar con el tratamiento, y es más frecuente que ocurran los primeros tres meses. Sin embargo, existen otros graves que obligan a interrumpirlo (Tabla 3).

La mayoría de los efectos secundarios son dependientes de la dosis, como hemos comentado anteriormente, por lo que se cambió la estrategia a utilizar dosis más bajas, lo que

es igual de eficaz en el control de la enfermedad. Otros efectos son idiosincrásicos y no prevenibles, por tanto.

- *Leves*: exantema, artralgias, elevación discreta de las transaminasas (se observa hasta en un 30% de los pacientes con propiltiouracilo; la elevación discreta también puede ser secundaria al propio hipertiroidismo)
- *Graves*:
  - *Agranulocitosis*: se produce más frecuentemente el primer mes de tratamiento, por lo que es importante avisar a los pacientes de su riesgo. Si presenta fiebre, deben revisarse los neutrófilos, y en caso de neutropenia grave ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) deben suspenderse los antitiroideos; aunque ocurre en menos del 1% de los pacientes y es más frecuente al inicio de la enfermedad, también se han descrito casos en los años posteriores al tratamiento. La leucopenia leve ( $0,5-1,5 \times 10^9/L$ ) puede ser más frecuente y requiere controles semanales hasta su recuperación.
  - *Vasculitis (ANCA+)*: es un efecto secundario infrecuente y grave que se ha visto asociado al propiltiouracilo.
  - *Shock tóxico*: en caso de exantema acompañado de afectación de las mucosas, debemos parar el tratamiento.
  - *Colestasis*: descrita con el metimazol y el carbimazol, es menos frecuente que en los adultos.
  - *Hepatitis*: se describieron casos de hepatitis fulminante en el tratamiento con propiltiouracilo, por lo que, desde 2010, la Food and Drug Administration no recomienda su uso en niños.



Tabla 3. Efectos secundarios de las tionamidas.

<b>Frecuentes (1,1-11%)</b>	Exantema Artralgias-mialgias Neutropenia/leucopenia
<b>Raros (0,2-1%)</b>	Elevación de las transaminasas Síntomas gastrointestinales Agranulocitosis Dolor de cabeza Pérdida de pelo Fiebre
<b>Muy infrecuentes (&lt;0,1%)</b>	Anemia aplásica Trombocitopenia Ictericia colestásica Hepatitis Vasculitis Shock tóxico Sialoadenitis Pancreatitis

## Remisión y duración del tratamiento

Se define como paciente en remisión al paciente que permanece eutiroideo/hipotiroideo un año después de finalizar el tratamiento de la enfermedad de Graves.

La duración del tratamiento se ha relacionado con la probabilidad de remisión: en la edad pediátrica, la tasa de remisión es inferior que en el adulto, y es de entre el 20 y el 30% (frente al 30-50% de los adultos). En las guías para adultos se indica una duración del tratamiento recomendada de 18 meses a dos años y, según la guía recientemente publicada por la European Thyroid Association, para la edad pediátrica, la duración recomendada es de tres años. El tratamiento puede prolongarse si así se consensua con la familia en los pacientes de alto riesgo de recaída, aumentando así la tasa de remisión descrita. Aumentar la duración del tratamiento se traduce en un aumento en la tasa de remisión; así, una duración de cinco años tiene una remisión del 30-50%, por lo que ésta es una opción que hay que discutir con el paciente y sus padres en función de la tolerancia al fármaco. El pun-

to clave es tener en cuenta que, para finalizar el tratamiento, los anticuerpos antirreceptor de la tirotropina (TRAb) deben haberse negativizado; el hecho que el paciente tenga anticuerpos elevados hace más improbable que haya una remisión.

## Seguimiento

- *T<sub>4</sub> libre/T<sub>3</sub> libre*: el control de la enfermedad se realiza con T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> libre inicialmente. Habitualmente, entre cuatro y seis semanas se consigue la normalización de estos parámetros. La tirotropina no debe utilizarse los primeros meses para monitorización de la enfermedad, dado que puede tardar entre cuatro a seis meses en normalizarse. Sí que es de utilidad para el seguimiento posterior, ya que es muy sensible ante estados de hipertiroidismo, por lo que, si de nuevo se encuentra inhibida, puede indicar una recaída de la enfermedad.
- *TRAb*: han de monitorizarse durante el seguimiento, dado que indican la actividad de la enfermedad. Su valor inicial se relaciona con el riesgo de recaída. Se precisa su normalización para indicar el fin del tratamiento con tionamidas.
- *Hemograma*: se recomienda tener un hemograma basal para la monitorización y realizar un control anual. En adultos se discute la necesidad de realizarlo de forma periódica, pero en las guías pediátricas se incluye en el control necesario.
- *Función hepática*: la monitorización de la alanina transaminasa/aspartato transaminasa se recomienda basalmente y durante el control. Una elevación  $\times 3$  de los valores basales es indicación de estudio y de parar el tratamiento.

## Seguimiento a largo plazo

Tras interrumpir el tratamiento con los anti-tiroideos, la probabilidad de recaída es mayor durante los primeros 6-12 meses, por lo que se recomienda monitorizar con la familia y pacientes la observación activa de síntomas, así como una revisión de la función tiroidea cada 3-4 meses inicialmente y luego cada seis meses y anualmente (Tabla 4).

Es relevante recordar que, en el caso de las chicas adolescentes, deben conocer la necesidad de hacerse un control de anticuerpos en la gestación para detectar riesgo de transferencia placentaria y/o disfunción tiroidea.

## Tratamiento definitivo

### Ablación con $I^{131}$

El tratamiento ablativo con  $I^{131}$  es un tratamiento posible en caso de recaída, por elección del paciente o contraindicación de otros tratamientos. En Estados Unidos, es el tratamiento de primera elección en los pacientes, antes del tratamiento prolongado con anti-tiroideos, mientras que en Europa se prefiere reservar éste para las recaídas (Tabla 5).

Como limitación está el riesgo de hipertiroidismo persistente tras el tratamiento que requiera un retratamiento (puede ocurrir hasta en un 20% de los casos). En caso que a los

6-12 meses un paciente persiste hipertiroidismo, se debe considerar el retratamiento.

Dicho tratamiento puede exacerbar la oftalmopatía de Graves, motivo por el que la ablación se evita en estos casos y se prefiere la cirugía o el uso concomitante de corticoides para su realización.

- *Preparación:* para la preparación del tratamiento se requiere retirar el tratamiento con tiamidas los 3-7 días antes, dado el riesgo de que éste pueda interferir en la acción del  $I^{131}$ , así como instaurar una dieta baja en yodo. Habitualmente no se requiere el ingreso aislado, y puede irse de alta con medidas de control de contactos (gestantes y niños).

Se requiere entre 6-12 semanas para alcanzar el eutiroidismo/ hipotiroidismo.

- *Efectos secundarios:* como efectos secundarios más frecuentes están las náuseas, el dolor local, la sialoadenitis y la tiroiditis post-radiación, y se ha descrito una progresión a hipotiroidismo del 20% el primer año (del 3-5% por año).
- *Dosimetría:* aumentando el 3-5% por año para el cálculo de la dosis utilizada requerimos de una ecografía (que nos permite medir el tamaño de la glándula y descartar nódulos) y gammagrafía con  $Tc^{99}$  o  $I^{123}$  para comprobar la captación.

Tabla 4. Factores asociados a una mayor probabilidad de remisión.

Grupo de bajo riesgo Mayor probabilidad de remisión	Grupo de alto riesgo Baja probabilidad de remisión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad (a mayor edad, más probabilidad de remisión)</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Raza caucásica</li> <li>• Título de anticuerpos bajos (TRAb) &lt; x4 su valor</li> <li>• Forma moderada de hipertiroidismo (<math>T_4</math> libre &lt; 50 pmol/L)</li> <li>• Normalización de la <math>T_4</math> libre tras un corto período de tiempo</li> <li>• Glándula tiroidea de menor tamaño</li> <li>• Duración de los anti-tiroideos &gt; 2 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños &lt; 12 años y prepuberles</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Raza no caucásica</li> <li>• TRAb &gt; x4 veces</li> <li>• <math>T_4</math> libre &gt; 50 pmol/L</li> <li>• Duración del tratamiento &lt; 2 años</li> </ul>

Se preconiza el cálculo de la dosis necesaria en función del volumen de la glándula y la edad del paciente, y se deben utilizar dosis adecuadas no muy bajas, que supondrían un riesgo futuro de desarrollo de cáncer diferenciado de tiroides, aunque no hay estudios aleatorizados respecto al uso de una dosis fija. Entre las diferentes estrategias, la recomendada parece ser el cálculo en función de la edad y tamaño de la glándula (0,5-1 mg/año de edad; máximo, 15-20 mg); peso estimado  $\times$  50-200 mCi fraccionada.

- **Riesgo de cáncer:** en la bibliografía de adultos no parece demostrada su relación con un mayor riesgo de tumores sólidos. La bibliografía en pediatría es limitada por la infrecuencia de la enfermedad de Graves en esta edad, por lo que no se considera un riesgo mayor, pero debemos corroborarlo con estudios a largo plazo. Ante la falta de datos concluyentes en menores de 5 años y su mayor riesgo de carcinogenia, parece razonable no recomendarla como primera opción en esta edad. El riesgo de cáncer diferenciado de tiroides es mayor con dosis bajas (0,1-25 Gy) que con las dosis altas utilizadas para la enfermedad de Graves.

### Cirugía: tiroidectomía

La tiroidectomía es el tratamiento definitivo de elección en niños pequeños < 10 años, bocios grandes o con asociación con nódulos tiroideos que nos permita su valoración histológica ante el mayor riesgo en el niño de cáncer de tiroides. Asimismo, es de primera elección en los casos de oftalmopatía de Graves asociada (Tabla 5).

Se debe intentar que el paciente esté eutiroideo para la cirugía; si con los antitiroideos no es posible, se pueden utilizar 5-10 gotas de Lugol oral tres veces al día, entre una y dos semanas antes de la cirugía, para bloquear la liberación de hormonas tiroideas.

Se puede considerar como primera elección, siempre que la realice un equipo con un alto volumen de cirugías de tiroides que minimice las complicaciones posquirúrgicas. La probabilidad de conseguir un control de la enfermedad es muy alta, y excepcional la recurrencia. Como objetivo, el tejido remanente deber ser menor de 3 g.

Los efectos secundarios más frecuentes son hipoparatiroidismo transitorio (hasta el 20%) y permanente (2,5%) de los pacientes pediá-

Tabla 5. Indicación de tratamientos definitivos en la enfermedad de Graves.

<b>Ablación con <math>I^{131}</math></b>
Tratamiento tras recaída o elección del paciente (primera elección en algunos países) Niños mayores de 10 años (excepcionalmente en 5-10 años y valorar la dosis utilizada) Riesgo quirúrgico elevado Contraindicado en gestantes/lactancia o deseo gestacional en menos de 6 meses (riesgo de persistencia de TRAb en adolescentes mayores)
<b>Cirugía: tiroidectomía total</b>
Bocio de gran tamaño (>80 g), síntomas compresivos o con nódulos sospechosos Baja captación de yodo Niños < 5 años (datos en la bibliografía muy escasos del uso de $I^{131}$ en niños pequeños) Deseo de gestación Oftalmopatía de Graves (en caso de plantear $I^{131}$ se debe añadir tratamiento con corticoides con altas dosis)



A pesar de que algunos de ellos parecen tratamientos prometedores, los resultados han sido dispares, y algunos se asocian a recaídas posteriores a los meses de suspenderlos. En cuanto a los efectos secundarios posibles, además de los propios de la infusión del medicamento, existe un potencial riesgo de infección, aunque los efectos secundarios notificados en algunos ensayos son mínimos. Dichos tratamientos pueden presentar la ventaja de disminuir los efectos indeseables de los antitiroideos y el potencial beneficio de evitar tratamientos definitivos como la cirugía o el I<sup>131</sup>. Sin embargo, desconocemos su evolución a largo plazo y efectos secundarios tardíos. Se precisan más ensayos y tiempo de evolución para comprobar resultados a corto y largo plazo de las diferentes estrategias.

## Bibliografía

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. Eur 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018; 7: 167-86.
2. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J* 2022; 11: e210073.
3. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3704-20.
4. Rivkees SA. Approach to the patient: management and the long-term consequences of Graves' disease in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3408-17.
5. Elfenbein DM, Katz M, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Thyroidectomy for Graves' disease in children: indications and complications. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 1680-3.
6. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Arch Dis Child* 2023; 108: 276-81.
7. Jawwad M, Ahmed SA, Zaidi SMM, Fatmi SAA, Ashraf MH, Naeem S, et al. Long-term outcome of treatments for Graves disease in the children and adolescent population. *Endocrine* 2023; 81: 223-30.
8. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338: 712-8.
9. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA* 2005; 294: 71-80.
10. Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1072-7.
11. Read CH J, Tansey MJ, Menda Y. A thirty-six year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229-33.
12. Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS. New therapeutic horizons for Graves' hyperthyroidism. *Endocr Rev* 2020; 41: 873-84.
13. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadi A, Barratt T, Davies JH, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 743-54.

# Manejo clínico del nódulo tiroideo

Constanza Navarro Moreno, Ana Lucía Gómez Gila, Ana Álvarez Cabrerizo

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

## Introducción

El nódulo tiroideo (NT) es una lesión localizada en la glándula tiroidea que se diferencia estructuralmente del resto del tejido. Suele ser asintomático y diagnosticarse a través de la palpación cervical o como un hallazgo incidental derivado de la realización de pruebas de imagen a ese nivel. El objetivo del estudio de los NT es individualizar los que tienen riesgo de cáncer diferenciado de tiroideos (CDT).

Existen importantes diferencias entre el NT pediátrico y el del adulto en cuanto a la incidencia, riesgo de malignidad, histopatología, alteraciones moleculares y riesgo de secuelas a largo plazo, dada su mayor esperanza de vida. Los NT en la infancia presentan un riesgo de malignidad 2-3 veces superior que en los adultos: un NT > 1 cm será maligno en el 22-25% de los casos en la infancia y sólo en el 5-10% de los casos en adultos<sup>1,2</sup>. Además, la presentación del CDT en niños es más agresiva, con mayor riesgo de afectación linfática, extensión extratiroidea y metástasis pulmonares, aunque, paradójicamente, presenta mejor pronóstico y menor mortalidad a largo plazo (el 2% frente al 5,8-15% en el adulto<sup>3</sup>). Por todo ello, en 2015, la American Thyroid Association<sup>4</sup> y, en 2022, la European Thyroid Association<sup>5</sup> han elaborado guías es-

pecíficas para pediatría que recogen las particularidades del NT en esta etapa de la vida.

## Epidemiología

La prevalencia de los NT está estrechamente relacionada con la edad, y es menor en niños y adolescentes (0,64-2,69%) con respecto a los adultos (19-35%)<sup>6</sup>. Si se realizase un cribado poblacional con ecografía, se detectarían NT sólidos en el 1,65% de los menores de 18 años; si nos centramos en los NT  $\geq 5$  mm, la prevalencia es del 0,27% para los niños de 5 a 9 años y del 1,79% para los adolescentes de 15 a 18 años. Por otro lado, la prevalencia de los NT se encuentra también influenciada por el sexo, y es mayor para el femenino (el 1,4% frente al 0,58% para NT  $\geq 5$  mm)<sup>7</sup>.

## Factores de riesgo y seguimiento prospectivo

Ante el diagnóstico de un NT hay que evaluar la posibilidad de que se trate de un CDT, para lo que es fundamental identificar la presencia de factores de riesgo que aumenten dicha probabilidad (Tabla I). En los grupos de alto riesgo se pueden desarrollar programas de seguimiento que permitan un diagnóstico precoz del CDT, lo que permitiría reducir la morbilidad con cirugías menos invasivas y

Tabla I. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer diferenciado de tiroides (CDT): antecedentes personales y signos clínicos de malignidad.

Antecedentes personales de irradiación a nivel de cabeza y/o cervical o tratamiento con I <sup>131</sup> MIBG
Antecedente familiar de carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 o carcinoma papilar de tiroides
Síndromes de predisposición genética al CDT
Deficiencia de yodo
Antecedente personal de enfermedad tiroidea
Crecimiento progresivo del nódulo tiroideo
Nódulo tiroideo de consistencia firme y sólida en la palpación
Adenopatías cervicales
Disfonía, disfagia o disnea

menor necesidad de tratamiento con I<sup>131</sup>. No obstante, el eterno dilema es cómo conseguir dicho diagnóstico precoz sin que suponga un aumento de falsos positivos y un sobretratamiento<sup>4,5,8,9</sup>.

- **Antecedentes personales de irradiación ionizante o tratamiento con I-131 MIBG.** Se trata de un factor de riesgo bien identificado de NT, en particular en el contexto de un linfoma de Hodgkin, una leucemia o tumores del sistema nervioso central. Dicho riesgo también está influenciado por la edad y el sexo, y es superior para los menores de 10 años y para las niñas. La tasa de incidencia acumulada es del 2% al año para radiaciones  $\geq 25$  Gy, y alcanza un pico a los 15-25 años tras la exposición. Cabe destacar que, una vez detectada la presencia de un NT, su seguimiento debe ser igual que en cualquier otra circunstancia<sup>4,10</sup>.

El riesgo de que un NT sea maligno es mayor en caso de que la radiación haya sido directa sobre la tiroides o ante una irradiación corporal total. Se trata de un riesgo dependiente de la dosis y está presente a partir de cinco años tras la exposición<sup>11-14</sup>. El efecto tumorigeno de la radiación ionizante en las células foliculares tiroideas existe para todas las

dosis de radiación, con una relación lineal ascendente de riesgo para dosis de entre 5 y 30 Gy, seguida de una tendencia descendente para dosis superiores a 30 Gy, probablemente debido al efecto esclerótico de la exposición a dosis más altas<sup>14</sup>.

La American Thyroid Association, en 2015, establecía que hasta que no existiesen datos adicionales no se podía recomendar la ecografía rutinaria en caso de antecedentes personales de exposición a radiación ionizante, ya que no está establecido el beneficio real de detectar precozmente los CDT no palpables<sup>4</sup>, y se recomienda la palpación anual<sup>13</sup>. Publicaciones posteriores señalan la superioridad de la ecografía con respecto a la palpación para la detección precoz de NT malignos<sup>15,16</sup>. En la actualidad, los grupos de oncología pediátrica y la European Thyroid Association proponen discutir con el paciente y sus familiares los riesgos individualizados de CDT e informar sobre las distintas opciones de seguimiento. En caso de aceptar la vigilancia periódica, ésta ha de iniciarse cinco años después de la exposición y se puede optar por una palpación cervical cada 1-2 años o por la realización de una ecografía tiroidea cada 3-5 años<sup>5,17,18</sup>.



- **Síndromes de predisposición genética al NT y/o el CDT.**

- Poliposis adenomatosa familiar asociada al gen APC* se heredan de forma autosómica dominante y hasta en un 20% de los casos se trata de mutaciones *de novo*. Un 10% desarrolla un carcinoma papilar de tiroides de forma precoz. Se recomienda la realización de una ecografía tiroidea anual desde el diagnóstico<sup>19</sup>.
- Complejo de Carney (gen PRKAR1A)*: la herencia es autosómica dominante, con un 30% de mutaciones *de novo*. Se asocia a bocio multinodular (75%), adenomas foliculares benignos (25%) y carcinoma papilar de tiroides o folicular (10%). Se debe realizar una primera ecografía tiroidea en la etapa puberal y programar el seguimiento en función de los resultados<sup>20-22</sup>.
- Síndrome DICER1 (gen DICER1)*: es de herencia autosómica dominante. Se relaciona con bocio multinodular, adenoma y CDT folicular o variante folicular del carcinoma papilar de tiroides (16%). Dichas alteraciones tiroideas pueden estar presentes desde los 5 años, con un pico de incidencia a los 10-20 años. Existe un riesgo aumentado de CDT de 16 a 24 veces con respecto a la población general, si bien presentan escasa agresividad y no suelen tener afectación extratiroidea, por lo que no existe indicación de tiroidectomía profiláctica. Las guías clínicas establecen iniciar seguimiento con ecografía tiroidea cada 2-3 años a partir de los 8 años. En caso de haber recibido quimioterapia o radioterapia previas por un proceso oncológico

no tiroideo, se recomienda realizar una ecografía tiroidea en el momento del diagnóstico, a los cinco años de la exposición y posteriormente cada 2-3 años<sup>23-25</sup>.

- Síndrome de tumor hamartoma PTEN (gen PTEN)*: es de herencia autosómica dominante, con un 10% de los casos como mutaciones *de novo*. Asocia bocio multinodular (50%) y CDT (4-12%) folicular, raramente carcinoma papilar de tiroides y nunca medular. El caso más temprano de CDT descrito es a los 4 años. El comportamiento del CDT asociado a síndrome *PTEN* es similar al del CDT aislado. Se recomienda palpación tiroidea anual. En cuanto a la realización de ecografía cervical no existe consenso, algunos expertos la recomiendan a partir de los 7, 10 o 18 años y otros desde el diagnóstico, aunque las últimas publicaciones se inclinan más a la edad de 10 años. En cuanto a la periodicidad, también existe discrepancia, con recomendaciones que varían desde la realización anual hasta cada 2-5 años en caso de ausencia de NT, y cada 1-3 años en caso de presencia de NT<sup>4,26-32</sup>.
- Carcinoma tiroideo familiar no medular*: se define por la presencia de CDT en dos o más familiares, y se ha relacionado con algunos genes (*FOXE1*, *HABP2*, *NKX2-1* y *SRGAP1*). Aunque no existe un protocolo definido de seguimiento, se postula la vigilancia ecográfica en los familiares de primer grado, y algunos expertos proponen su realización de forma anual con inicio en la edad pediátrica, sin que exista consenso al respecto<sup>9,33</sup>.



f. *Neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2A y de tipo 2B*: está relacionada con mutaciones en el gen *RET* heredadas de forma autosómica dominante o aparición *de novo*. Se asocia, entre otros tumores, con el carcinoma medular de tiroides. Existe una relación genotipo-fenotipo bien establecida, de modo que, en función de la mutación detectada, se establece una clasificación de riesgo de carcinoma medular de tiroides y, en consecuencia, unas indicaciones de tiroidectomía profiláctica<sup>4,5</sup>.

- **Deficiencia de yodo.** Se trata de un factor de riesgo débil para provocar CDT, aunque, en caso de estar ya presente, puede acelerar su evolución<sup>34</sup>.

- **Antecedente personal de enfermedad tiroidea.**

a. *Enfermedad de Graves-Basedow*: puede concurrir con un CDT, por lo que se recomienda la realización de ecografía cervical en caso de NT palpable, asimetría glandular, adenopatía cervical patológica y/o anticuerpos antitiroideos persistentemente negativos; en este último caso habría que valorar la realización de una gammagrafía para descartar un adenoma tóxico. Si se observan hallazgos ecográficos sospechosos, habría que considerar la realización de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o directamente una tiroidectomía total, mientras que la realización de una 'cirugía diagnóstica' no estaría recomendada. Igualmente se aconseja la ecografía tiroidea como paso previo al tratamiento definitivo, con el objetivo de identificar qué pacientes podrían beneficiarse de una tiroidectomía en lugar de ra-

dioablación en caso de presencia de NT<sup>4,35-37</sup>.

b. *Enfermedad de Hashimoto*: se asocia a mayor riesgo de NT y cierta evidencia de riesgo de CDT. Se han postulado varios mecanismos para estas asociaciones, incluyendo la mayor proliferación de las células tiroideas por los anticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina y el aumento de la vascularización<sup>38-43</sup>. Ante una tiroiditis autoinmune, la American Thyroid Association recomienda ecografía sólo en caso de palpación tiroidea anómala (NT o asimetría), especialmente si se asocian linfadenopatías cervicales palpables<sup>4</sup>.

## Evaluación diagnóstica

Está destinada a evaluar la presencia de NT y establecer una clasificación del tipo de NT (Tabla II) y su riesgo de malignidad.

- **Anamnesis** (Tabla I). Hay que historiar los antecedentes personales y familiares que aumenten el riesgo de NT y CDT, y preguntar por disfonía, disfagia o disnea, pues aumentan el riesgo de malignidad.

- **Inspección y palpación cervical.** Tienen una alta especificidad para detectar NT que puedan representar un CDT (96-100%), aunque su sensibilidad es baja (17-43%). Esto implica una detección de CDT en un estadio avanzado<sup>5</sup>.

Se debe realizar con el paciente sentado, con los hombros hacia atrás y en posición cervical neutra. La región cervical se divide en distintos niveles (Figura 1). La tiroides se localiza en la región VI<sup>44</sup>. En caso de detectarse un NT, habrá que prestar especial atención a la presencia de adenopatías laterocervicales en nive-

Tabla II. Clasificación de los nódulos tiroideos pediátricos.

<b>Lesiones no neoplásicas</b>	Nódulo tiroideo en el contexto de una tiroiditis autoinmune
	Quiste coloide
	Bocio multinodular
	Nódulo hiperplásico
	Quiste tirogloso
<b>Neoplasmas benignos</b>	Adenoma tóxico
	Adenoma folicular no funcionante
<b>Neoplasmas malignos</b>	Carcinoma primario: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papilar</li> <li>• Folicular</li> <li>• Medular</li> <li>• Anaplásico</li> </ul>
	Linfoma
	Metástasis de otro carcinoma primario

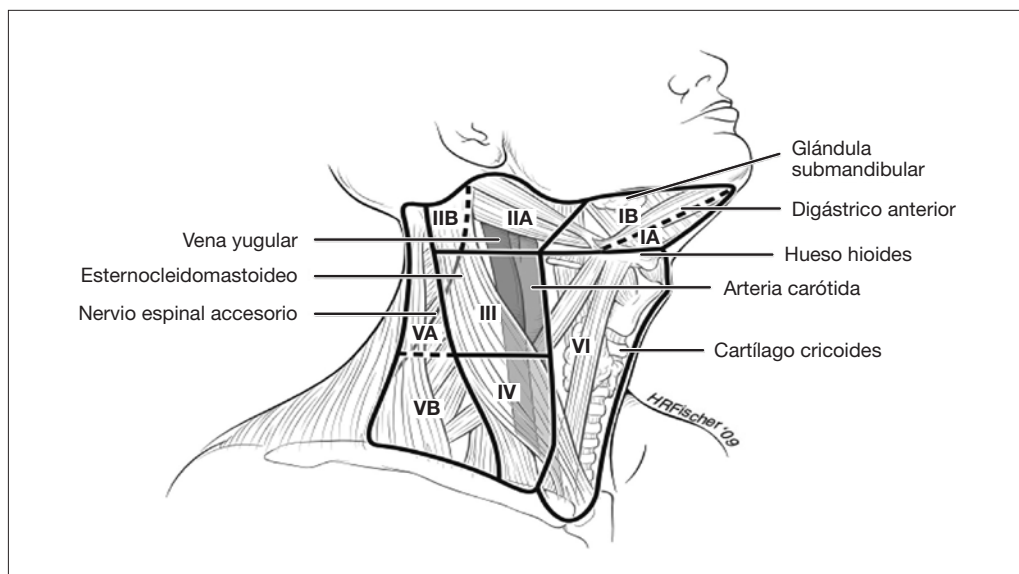


Figura 1. Compartimentos cervicales separados en niveles. (Tomado de: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133).

les III y IV, puesto que son importantes predictores de malignidad<sup>9,45</sup>. En el siguiente enlace se ofrece una detallada descripción de cómo examinar la tiroidea: Pediatric Exams: Normal and Abnormal Thyroid – YouTube.

- **Laboratorio.** Ante el diagnóstico de un NT se recomienda siempre la determinación de tirotropina y T<sub>4</sub> libre para descartar un adenoma tóxico, cuyo riesgo de malignidad es bajo<sup>5</sup>.

Los estudios de laboratorio, en general, no permiten descartar o confirmar la malignidad. Se han postulado los niveles elevados de tiroglobulina y tirotrópina como marcadores de malignidad y/o agresividad de la lesión, sin que finalmente se haya confirmado<sup>46-48</sup>.

La determinación de calcitonina está indicada en caso de sospecha o historia familiar de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, citología sospechosa de carcinoma medular de tiroides o lesión tiroidea muy voluminosa<sup>5,9</sup>.

- **Ecografía cervical.** Su objetivo es identificar la presencia de NT y adenopatías laterocervicales, y estratificar el riesgo de malignidad, así como seleccionar a los pacientes candidatos a estudio citológico. Tiene una alta sensibilidad (95-100%) y especificidad (95-100%) para detectar CDT. Existen distintas clasificaciones ecográficas que establecen el riesgo de malignidad, pero todas ellas están dirigidas al adulto<sup>45,49-51</sup>, sin que exista certeza de si son extrapolables a la población pediátrica<sup>52-54</sup>. Las más habituales en nuestro medio son la clasificación de la American Thyroid Association, *Thyroid Imaging Reporting & Data System* (TI-RADS) y EU-TIRADS.

La principal limitación de estas clasificaciones para aplicarlas en pediatría radica en que todas indican seguimiento y/o PAAF en función de las dimensiones del NT, sin que el volumen de la tiroides adulta sea equiparable a la pediátrica. Por ello, el tamaño no puede tomarse como referencia de riesgo en esta población, y han de prevalecer las características ecográficas (Tabla III) y el contexto clínico. Son signos ecográficos de malignidad la hipoecogenicidad, los márgenes irregulares, el aumento del flujo en el interior del NT, la presencia de microcalcificaciones, unas dimensiones del NT más alto que ancho y la existencia de adenopatías cervicales. Es indicio de benignidad una composición quística en más de la mitad del NT o esponjiforme<sup>4,5,9,51,55,56</sup>. La presencia de tres o más características ecográficas de malignidad tiene una fuerte correlación con la presencia de un CDT<sup>55</sup>.

En resumen, las clasificaciones utilizadas en los adultos han de ser aplicadas con prudencia en la población pediátrica, teniendo en cuenta que las dimensiones del NT no deben prevalecer sobre las características ecográficas. Por otro lado, la clasificación de la American Thyroid Association y sus indicaciones de PAAF para la infancia son más agresivas (Tabla IV) que las del TIRADS, por lo que

Tabla III. Signos ecográficos que orientan sobre la malignidad de un nódulo tiroideo en pediatría y su sensibilidad y especificidad diagnósticas.

Signo ecográfico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Hipoecoico	52,2-63	50,2-84
Márgenes irregulares	51,9-73,3	80,2-94,4
Aumento de flujo	69,6-90,9	25,9-97,8
Microcalcificaciones	5,3-63,6	89,2-98,5
Más alto que ancho	21,2-26,4	89,7-92,3
Todas combinadas	28,1-93,2	41,4-100

Tabla IV. Indicaciones de la American Thyroid Association para la realización de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) según los hallazgos ecográficos.

Nódulo tiroideo quístico	No PAAF	
Nódulo tiroideo sólido o parcialmente sólido < 1 cm	Ausencia de hallazgos clínicos o ecográficos de malignidad	No seguimiento
	Presencia de hallazgos clínicos o ecográficos de malignidad	PAAF si es lo suficientemente grande para realizar la técnica; si no, seguimiento
Nódulo tiroideo sólido o parcialmente sólido ≥ 1 cm	PAAF	

estaría más indicado su uso en la población pediátrica<sup>57</sup>.

- **Gammagrafía.** Está indicada únicamente en caso de tiotropina suprimida para estudiar la presencia de un NT autónomo.
- **Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada con flúor-18-fluorodeoxiglucosa.** No forma parte del estudio inicial de un NT, pero, en caso de que se realice por otro motivo y se produzca el hallazgo casual de un NT, el riesgo de malignidad es del 20%<sup>58</sup>.
- **Resonancia magnética y/o tomografía axial computarizada con bajas dosis de contraste.** Hay que valorarlas ante una lesión tiroidea muy voluminosa o NT con datos de malignidad y sospecha de metástasis pulmonares<sup>5</sup>.
- **Citopatología (PAAF).** Permite, junto con los signos ecográficos, estratificar el riesgo de malignidad. El sistema más aceptado para evaluar la citopatología del tejido tiroideo corresponde al Bethesda, que establece seis categorías diagnósticas, cada una de ellas con un riesgo de malignidad asociado, y en función de los resultados se recomiendan distintas pautas de actuación (Tabla V) (Figura 2)<sup>4,5,8,9,59</sup>. En cuanto a su aplicabilidad en pediatría, también se han

realizado distintos estudios que parecen indicar que el sistema Bethesda es fiable para las categorías I, II y VI, y disminuye su capacidad diagnóstica para las categorías III, IV y V<sup>8</sup>.

- **Diagnóstico molecular.** La degeneración tumoral de las células tiroideas está relacionada, entre otras, con mutaciones puntuales somáticas en los genes *BRAF* y *RAS*, y fusiones en *RET*, *NTRK1* y *ALK*, lo que conduce a la activación de las vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos y la fosoinositida 3 cinasa. Existe una relación genotipo-fenotipo establecida para dichas mutaciones, de modo que cada genotipo se asocia con un tipo de histopatología, otorgando al estudio molecular aplicabilidad diagnóstica y terapéutica, además de selección de posibles tratamientos sistémicos específicos<sup>60-64</sup>.

Ante una misma citopatología se ha observado un genotipo diferente en pediatría con respecto a la población adulta, y las fusiones en *RET-PTC* y *NTRK* son más frecuentes que las mutaciones puntuales en los genes *BRAF* y *RAS*<sup>62</sup>. Las mutaciones en *BRAF* provocan inestabilidad genómica y desdiferenciación celular, que conducen a disminución de la expresión de los canales de yodo/sodio, lo que provoca una menor respuesta al <sup>131</sup>I<sup>4,5</sup>.

Tabla V. Sistema Bethesda para informar de la citopatología tiroidea: riesgo de malignidad asociado y recomendaciones de manejo clínico.

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad <sup>a</sup>	Pauta de actuación <sup>b</sup>
I. No diagnóstico o muestra insatisfactoria	5-10%	Repetir PAAF ecoguiada <sup>c,d,e</sup>
II. Benigno	0-3%	Seguimiento clínico y ecográfico <sup>d,f</sup>
III. Atipia de significación incierta o lesión folicular de significación indeterminada	5-15%	Repetir PAAF o cirugía
IV. Neoplasma folicular o sospecha de neoplasma folicular	15-30%	Cirugía <sup>g</sup> ± estudio molecular
V. Sospecha de malignidad	60-75%	Cirugía <sup>g</sup> ± estudio molecular
VI. Malignidad	97-99%	Tiroidectomía valorando la necesidad de resección ganglionar cervical central y/o lateral según la ecografía y confirmación por PAAF <sup>g</sup>

PAAF: punción-aspiración con aguja fina. <sup>a</sup> En población adulta; <sup>b</sup> A valorar junto con otros factores: clínica, datos ecográficos...; <sup>c</sup> Repetir la ecografía y la PAAF en 3-6 meses; se contraindica antes de tres meses para evitar el hallazgo de reacciones celulares atípicas secundarias a la PAAF previa; <sup>d</sup> Considerar cirugía ante hallazgos ecográficos de malignidad, según la presentación clínica, tamaño > 4 cm, síntomas compresivos y/o preferencias familiares o del paciente; <sup>e</sup> En caso de optar por seguimiento ecográfico y PAAF, se realizará cada 6-12 meses ante nódulo tiroideo estable o citopatología benigna, y se optará por cirugía si el nódulo tiroideo aumenta de tamaño o la PAAF es anormal; <sup>f</sup> Repetir la ecografía en 6-12 meses; en caso de estabilidad, realizar seguimiento ecográfico cada 1-2 años; ante aumento del nódulo tiroideo o aparición de signos de malignidad, repetir la PAAF o la cirugía; <sup>g</sup> Ante sospecha de tumor metastásico o maligno no sugestivo de neoplasia tiroidea primaria, la cirugía puede no estar indicada.

El diagnóstico molecular está dirigido a la identificación de oncogenes tiroideos en la muestra citológica obtenida por PAAF y puede orientar el diagnóstico. Se debe ejecutar exclusivamente en caso de citología indeterminada (Bethesda III, IV y V) y situar los resultados en el contexto clínico y los hallazgos ecográficos. La guía clínica de la American Thyroid Association de 2015 sugería que no existía suficiente evidencia para aplicarlo de forma sistemática en pediatría. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado la evidencia de su utilidad<sup>4,60-67</sup> y algunos centros lo han incluido en el árbol decisional<sup>9</sup>.

En la última guía clínica de la European Thyroid Association<sup>5</sup> se propone el estudio rutinario de la mutación *BRAF*

*V600E* ante citopatología compatible con Bethesda V. Esta mutación nunca se asocia con benignidad, por lo que su hallazgo apoyaría el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides. Plantea un escenario futuro en el que la determinación de otros oncogenes descritos en pediatría se realice de forma rutinaria en caso de Bethesda III, IV y V, si bien, en el momento actual, no existe evidencia suficiente para apoyar esta práctica y se reserva para proyectos de investigación.

### Seguimiento de los nódulos tiroideos sin indicación de estudio citopatológico

Para los NT que no cumplen criterios de PAAF de forma persistente no existe un protocolo consensuado del tipo de seguimiento que se debe realizar y hasta cuándo continuarlo. El

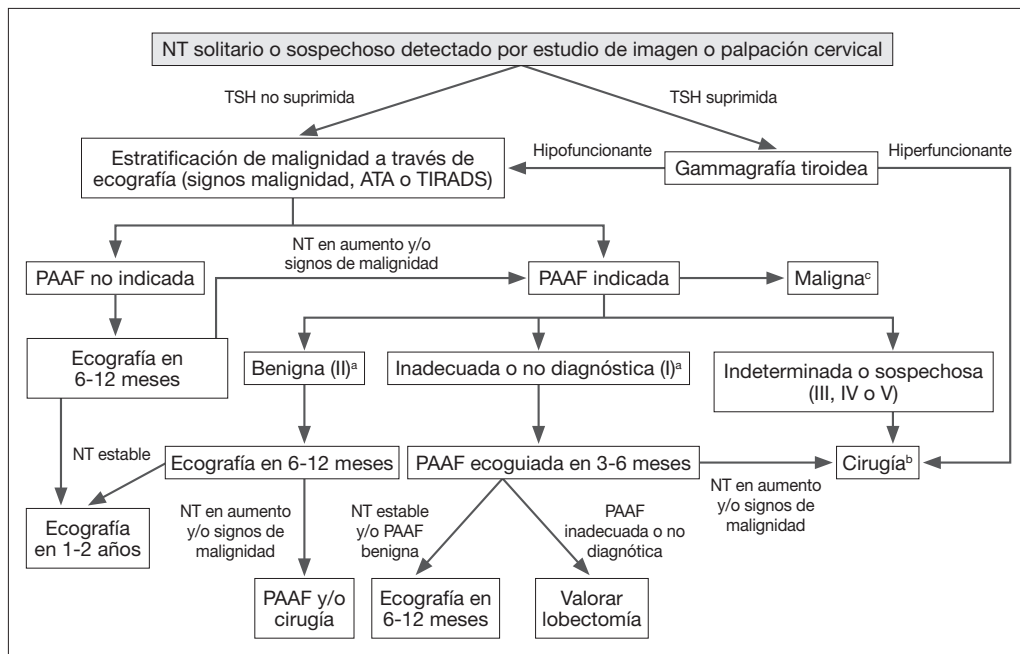


Figura 2. Algoritmo de manejo del nódulo tiroideo.

<sup>a</sup> Considerar cirugía ante hallazgos ecográficos de malignidad, según la presentación clínica, tamaño > 4 cm, síntomas compresivos y/o preferencias familiares o del paciente; <sup>b</sup> En caso de Bethesda III-IV se podría plantear repetir la PAAF en seis meses en lugar de cirugía. Valorar lobectomía si el nódulo tiroideo es unilateral y en caso de nódulo tiroideo autónomo. En caso de disponer de estudio oncógico, puede ayudar a dirigir la cirugía hacia una lobectomía o tiroidectomía según la benignidad o la malignidad de los hallazgos. Si se opta por lobectomía y la citopatología es concluyente de malignidad, se completará la cirugía con una tiroidectomía total; <sup>c</sup> Seguir las guías clínicas específicas que conducen a la tiroidectomía total.

comité del TIRADS del American College of Radiology establece la siguiente periodicidad, siempre dirigida a la población adulta y cuya adaptación a pediatría no está establecida<sup>50</sup>:

- TIRADS 5: ecografía anual los primeros cinco años.
- TIRADS 4: ecografía al primer, segundo, tercer y quinto años.
- TIRADS 3: ecografía al primer, tercer y quinto años.
- Ausencia de cambios tras cinco años de seguimiento: suspender los controles ecográficos.

- Aumento de tamaño, pero continúa sin indicaciones de PAAF: continuar el seguimiento, pero sin periodicidad establecida.

- Aumento del nivel de TIRADS, pero sigue sin indicación de PAAF: revisión en un año.

### Seguimiento y tratamiento de los nódulos tiroideos con citopatología benigna (Bethesda II)

Si el estudio histopatológico establece una clasificación de Bethesda II (benigno), la probabilidad de un falso negativo es baja (2,5%), y aumenta en caso de que las dimensiones

del NT sean superiores a 4 cm (15,4%), por lo que en estos casos se puede considerar la cirugía, en particular si se trata de un NT de composición sólida. En los casos en los que esté indicado el seguimiento habría que repetir la ecografía tiroidea en 6-12 meses y se puede espaciarla a 1-2 años si el NT se encuentra estable, con un seguimiento durante al menos cinco años. En particular, si se trata de un NT solitario y sólido, se recomienda ecografía cada 12 meses, que se puede espaciar a cada 24 meses si existe un componente quístico > 25%<sup>5,68</sup>. Si en el seguimiento aparecen características propias de malignidad o se constata un aumento de tamaño, consistente en un aumento de volumen  $\geq 50\%$  o  $\geq 20\%$  al menos en dos dimensiones, habría que realizar PAAF y/o valorar cirugía. Además, si existen síntomas compresivos, afectación estética o preferencia del paciente y/o sus familiares, la cirugía podría estar indicada tras informar adecuadamente sobre sus riesgos y beneficios. En estos casos se propone la realización de una hemitiroidectomía<sup>4,5,68</sup>.

En cuanto al uso de la levotiroxina como tratamiento de los NT benignos, actualmente no existe certeza suficiente para recomendarla o no, aunque hay cierta evidencia de que pueda reducir el tamaño, especialmente en caso de síntomas compresivos o exposición previa a la radiación, aunque los efectos a largo plazo y la posible recaída tras la suspensión del tratamiento se desconocen<sup>4,69</sup>.

### Seguimiento y tratamiento de los nódulos tiroideos autónomos

El riesgo de malignidad es muy bajo, al igual que la probabilidad de que regresen de forma espontánea. Su aparición es rara durante la infancia, y se debe descartar una mutación somática en el gen del receptor de la tirotrópina. El tratamiento indicado es la hemitiroidectomía, que, por otro lado, confirma de forma definitiva la ausencia de malignidad<sup>5</sup>.

### Conclusiones

Los NT son infrecuentes en la edad pediátrica, aunque implican un riesgo de malignidad mayor que en la edad adulta. Ante el diagnóstico de un NT se debe valorar si existen factores de riesgo de CDT. Si se trata de un riesgo conocido, se debe discutir con el paciente y la familia la posibilidad de realizar una vigilancia periódica, y decidir conjuntamente y de forma individualizada el tipo de seguimiento que se va a realizar.

La estratificación del riesgo de malignidad se sustenta en los hallazgos ecográficos y citopatológicos, por lo que es fundamental que ambos los lleven a cabo personal experimentado. Las clasificaciones ecográficas disponibles en la actualidad están dirigidas al adulto y establecen una pauta de actuación según las dimensiones del NT, si bien en pediatría deben prevalecer los hallazgos ecográficos por encima del tamaño del NT. Idealmente, deberían existir clasificaciones pediátricas (PED-TIRADS) que evaluaran conjuntamente no sólo los hallazgos ecográficos, sino todos los datos clínicos que puedan orientar el diagnóstico: edad, antecedentes personales...

Finalmente, los estudios moleculares de las muestras obtenidas por PAAF ofrecen un futuro esperanzador. Su interpretación juiciosa, junto con los datos clínicos y ecográficos, permitiría diagnósticos y tratamientos más precisos. En el momento actual existe consenso en la determinación de *BRAFV600E*, dado su alto valor predictivo negativo, sin que se recomienden de forma rutinaria otros estudios moleculares.

### Bibliografía

1. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 427-53.



2. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman Ha, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3238-45.
3. Spinelli C, Tognetti F, Strambi S, Morganti R, Massimino M. Cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma, in the central and lateral compartments, in children and adolescents: predictive factors. *World J Surg* 2018; 42: 2444-53.
4. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti LM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.
5. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022; 11: e220146.
6. Avula S, Daneman A, Navarro OM, Moineddin R, Urbach S, Daneman D. Incidental thyroid abnormalities identified on neck US for non-thyroid disorders. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 1774-80.
7. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo Nasari Y, Nigawara T, et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. *PLoS One* 2013; 8: e83220.
8. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Practice* 2016; 22: 1-60.
9. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019; 26: 266-74.
10. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3240-7.
11. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Limks TP, van den Heuvel-Eibrin MM, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma--a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 925-34.
12. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 2010; 31: 756-73.
13. de Vathaire F, Haddy N, Allodji RS, Hawkins M, Guibout C, El-Fayech C, et al. Thyroid radiation dose and other risk factors of thyroid carcinoma following childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4282-90.
14. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 5.0 - October 2018. Recuperado el 19/10/2023 de <http://www.survivorshipguidelines.org>.
15. Hess J, Schafernak K, Newbern D, Vern-Gross T, Foote J, Van Tassel D, et al. Ultrasound is superior to palpation for thyroid cancer detection in high-risk childhood cancer and BMT survivors. *Support Care Cancer* 2020; 28: 5117-24.



16. Furui Y, Morita D, Okura E, Komori K, Saito S, Hirabayashi K, et al. Thyroid tumor surveillance using ultrasound in childhood cancer survivor. *Pediatrics International* 2020; 62: 562-8.
17. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, Goldfarb M, Peeters RP, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: recommendations from the international late effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 28-39.
18. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, Effeny R, et al. European PanCareFollowUp recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer* 2021; 154: 316-28.
19. Yen T, Stanich PP, Axell L, Patel SG, Adam MP, Mirzaa GM, et al. APC-Associated polyposis conditions. In *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 1998 Dec 18 [updated 2022 May 12].
20. Stratakis CA, Raygada M. Carney complex. Synonym: Carney syndrome. In *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2003 Feb 5 [updated 2018 Aug 16].
21. Pitsava G, Stratakis CA, Faucz FR. PRKAR1A and thyroid tumors. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 3834.
22. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: M85-97.
23. Caroleo AM, De Ioris MA, Boccuto L, Alessi I, Del Baldo G, Cacchione A, et al. DICER1 syndrome and cancer predisposition: from a rare pediatric tumor to lifetime risk. *Front Oncol* 2021; 10: 614541.
24. Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, Stewart DR, Harris AK, Bauer AJ, et al. DICER1 and associated conditions: Identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 2251-61.
25. Schultz KAP, Stewart DR, Kamihara J, Bauer AJ, Merideth MA, Stratton P, et al. DICER1 tumor predisposition. In Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. 2014 Apr 24 [updated 2020 Apr 30].
26. Yehia L, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome. In Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. 2001 Nov 29 [updated 2021 Feb 11].
27. Jonker LA, Lebbink CA, Jongmans MCJ, Nievelein RAJ, Merks JHM, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Recommendations on surveillance for differentiated thyroid carcinoma in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Eur Thyroid J* 2020; 9: 234-42.
28. Smith JR, Marqusee E, Webb S, Nose V, Fishman SJ, Shamberger RC, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 34-7.
29. Tuli G, Munarin J, Mussa A, Carli D, Gas-taldi R, Borgia P, et al. Thyroid nodular

- disease and PTEN mutation in a multi-centre series of children with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). *Endocrine* 2021; 74: 632-7.
30. Plitt G, Brewer T, Yehia L, Jin J, Shin J, Eng C. Development and progression of thyroid disease in PTEN hamartoma tumor syndrome: refined surveillance recommendations. *Thyroid* 2022; 32: 1094-100.
  31. Smith JR, Liu E, Church AJ, Asch E, Cherella CE, Srivastava S, et al. Natural history of thyroid disease in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e1121-30.
  32. Baran JA, Tsai SD, Isaza A, Brodeur GM, MacFarland SP, Zelle K, et al. The clinical spectrum of PTEN hamartoma tumor syndrome: exploring the value of thyroid surveillance. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 634-42.
  33. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Lacerda RX, Calsolari MR. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in siblings of patients with apparently sporadic papillary carcinoma. *Thyroid* 2012; 22: 805-8.
  34. Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, Trejster E, Harasymczuk J, Warzywoda M, et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 84-92.
  35. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J* 2022; 11: e210073.
  36. Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, Pricke K, Adzick NS, Kazahaya K, et al. Pediatric Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: The Role of Ultrasound in Selecting Patients for Definitive Therapy. *Horm Res Paediatr*. 2015; Epub ahead of print].
  37. MacFarland SP, Bauer AJ, Adzick NS, Surrey LF, Noyes J, Kazahaya K, et al. Disease burden and outcome in children and young adults with concurrent Graves disease and differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2918-25.
  38. Shimizu Y, Nabeshima-Kimura Y, Kawahira SY, Noguchi Y, Nagata Y, Maeda T, et al. Anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid cysts among the general Japanese population: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2020 1; 25: 7.
  39. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 21-5.
  40. Liu Y, Li C, Zhao W, Wang Y. Hashimoto's thyroiditis is an important risk factor of papillary thyroid microcarcinoma in younger adults. *Horm Metab Res* 2017; 49: 732-8.
  41. Ren PY, Liu J, Xue S, Chen G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: the clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian J Surg* 2019; 42: 112-9.
  42. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 526-31.

43. Won JH, Lee JY, Hong HS, Jeong SH. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by Hashimoto's thyroiditis. *Br J Radiol* 2018; 91: 20180014.
44. American Thyroid Association (ATA) Guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer 1; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
45. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
46. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015; 47: 247-52.
47. Oltmann SC, Levenson G, Lin SH, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Markedly elevated thyroglobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *J Surg Res* 2014; 187: 1-5.
48. Mussa A, Salerno MC, Bona G, Wasniewska M, Segni M, Cassio A, et al. Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *J Pediatr* 2013; 163: 1465-70.
49. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasound reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1748-51.
50. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 587-95.
51. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TI-RADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 225-37.
52. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittcock ST. Ultrasonography and the American Thyroid Association ultrasound-based risk stratification tool: utility in pediatric and adolescent thyroid nodules. *Horm Res Paediatr* 2018; 90: 93-101.
53. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Waserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 74-84.
54. Yeste Fernández D, Vega Amenabar E, Coma Muñoz A, Arciniegas Vallejo L, Clemente León M, Planes-Conangla M, et al. Ultrasound criteria (EU-TIRADS) to identify thyroid nodule malignancy risk in adolescents. Correlation with cyto-histological findings. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2021: S2530-0164(21)00078-1.
55. Goldfarb M, Gondek SS, Sanchez Y, Lew JI. Clinic-based ultrasound can predict malignancy in pediatric thyroid nodules. *Thyroid* 2012; 22: 827-31.

56. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Peters HE, Huang SA, Asch E, et al. Thyroid nodules in pediatric patients: sonographic characteristics and likelihood of cancer. *Radiology* 2018; 288: 591-9.
57. Dunya G, Dance L, Grimmer JF. Comparing ATA guidelines vs TI-RADS for evaluation of pediatric thyroid lesions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2023; 164: 111411.
58. Barrio M, Czernin J, Yeh MW, Palma Diaz MF, Gupta P, Allen-Auerbach M, et al. The incidence of thyroid cancer in focal hypermetabolic thyroid lesions: an 18F-FDG PET/CT study in more than 6000 patients. *Nucl Med Commun* 2016; 37: 1290-6.
59. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017; 27: 1341-6.
60. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 115-29.
61. Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 389-403.
62. Groussin L, Theodon H, Bessiene L, Bricaire L, Bonnet-Serrano F, Cochand-Priollet B, et al. Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-Rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer. *Thyroid* 2022; 32: 594-8.
63. Lee YA, Lee H, Im SW, Song YS, Oh DY, Kang HJ, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioactive uptake. *J Clin Invest* 2021; 131: e144847.
64. Kazahaya K, Prickett KK, Paulson VA, Dahl JP, Manning SC, Rudzinski ER, et al. Targeted oncogene therapy before surgery in pediatric patients with advanced invasive thyroid cancer at initial presentation: is it time for a paradigm shift? *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146: 748-53.
65. Mostoufi-Moab S, Labourier E, Sullivan L, LiVolsi V, Li Y, Xiao R, et al. Molecular testing for oncogenic gene alterations in pediatric thyroid lesions. *Thyroid* 2018; 28: 60-7.
66. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova E, Moravcova J, Katra R, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas. *Thyroid* 2020; 30: 1771-80.
67. Stosic A, Fuligni F, Anderson ND, Davidson S, de Borja R, Acker M, et al. Diverse oncogenic fusions and distinct gene expression patterns define the genomic landscape of pediatric papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2021; 81: 5625-37.
68. Corrias A, Mussa A, Wasniewska M, Segni M, Cassio A, Salerno M, et al. Levothyroxine treatment in pediatric benign thyroid nodules. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 246-51.
69. Cherella CE, Feldman HA, Hollowell M, Richman DM, Cibas ES, Smith JR, et al. Natural history and outcomes of cytologically benign thyroid nodules in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3557-65.



# XXIX Curso de Actualización SEEP

17 de noviembre de 2023

## ALTERACIONES DEL GEN *SHOX*

1

### ¿Y el *SHOX*?

*Laura Buceta Cuellar.*

*Soraya Muñoz Pérez.*

*Alba García Bermejo.*

*Noelia Álvarez Gil.*

*Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid.*

Motivo de consulta

Talla baja.

Antecedentes del episodio

*Antecedentes médicos:* embarazo controlado, de curso normal. Parto vaginal, eutócico. Edad gestacional: 41 + 1 s. Peso: 2.685 g (p5, -1,71 DE). Longitud: 47 cm (p3, -2,01 DE). P. cefálico: 34 cm (p27, -0,64 DE). Período neonatal: sin incidencias. Pruebas metabólicas normales. Lactancia artificial. Alimentación complementaria reglada y bien tolerada. Sin alergias medicamentosas conocidas. Desarrollo psicomotor normal. Curva pondoestatural ascendente. Cumple el calendario vacunal correcto. Sin ingresos previos ni intervenciones quirúrgicas. Sin medicación habitual.

*Antecedentes familiares:* madre nacida en 1978, sana. G-A-V: 2-0-2. Menarquia a los 11 años. Talla: 157 cm.

Padre nacido en 1981, sano. Pubertad normal. Talla: 162,7 cm.

No hay consanguinidad. Hermano nacido en 2014, sano. Tía paterna con talla de 150 cm.

Enfermedad actual

Escolar de 9 años y 1 mes que acude por primera vez a la consulta de endocrinología infantil remitida desde su pediatra de AP por talla baja. La madre refiere que notaron que estaba 'más bajita' en la revisión de los 6 años. Se aportan gráficas de talla y peso. Talla: p10-25 con descenso de la velocidad de crecimiento a partir de los 4 años, que se llega a situar en p<3 a los 9 años. Peso mantenido en p25-50-p10-25.

Diagnosticada de enfermedad celíaca a los 7 años.

No hay botón mamario. No hay pubarquia ni axilarquia.

Juega al fútbol y hace natación. Buen descanso nocturno. Buena comedora.

Pruebas realizadas en hospital privado:

- Cariotipo 46,XX.
- AS con IGF1 e IGFBP3 y función tiroidea normal. Cribado de enfermedad celíaca: positiva.
- EO de 7 años para EC de 8 años y 6 meses.

- EO de 10 años para EC de 10 años y 6 meses (marzo de 2021)
- Test de estímulo de GH con clonidina (10/2018): pico de GH, 7,43 (déficit parcial/normal).

#### Exploración física

Peso: 24,4 kg (p13, -1,13 DE). Talla: 116,5 cm (p<1, -3,1 DE). IMC: 17,98% (p51, 0,04 DE). Superficie corporal: 0,89 m<sup>2</sup>.

#### Proporciones corporales:

- Segmentos. Braza: 120,4 cm. Talla sentado: 63 cm. Ratio talla sentado/talla: 0,541 (p59, 0,24 DE).

#### Evaluación de talla adulta:

- Talla del padre: 162,7 cm (p2, -2,3 DE). Talla de la madre: 157 cm (p12, -1,19 DE). Talla diana: 153,35 ± 5 cm (p4, -1,79 DE).
- Pronóstico de talla adulta: (edad ósea de 7 años [retrasada]).
  - talla proyectada de 145,6 cm.
  - método de Bayley-Pinneau (BP): 151,3 ± 5 cm.
  - método de Roche-Wainer-Thissen (RWT): 153,4 cm ± 5,3 cm (90% de fiabilidad).

Buen estado general. Fenotipo normal. Bien hidratado, nutrido y perfundido. Normocoloreado. Sin discromías cutáneas. No hay bocio. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Genitales externos normales. Tanner I (T1, P1, Aa).

#### Evolución

Dada la época epidémica (COVID-19), realiza seguimiento por vía privada. En los informes se objetiva una velocidad de crecimiento adecuada (4-5 cm/año durante su época prepuberal), pero con talla en p<1. Al iniciar la pubertad (inicio de telarquia a los 10 años y 3 meses), se observa adelanto de la edad ósea.

Recibe tratamiento frenador desde mayo de 2021 (financiación privada): Decapeptyl 1,5 cada 28 días junto con rGH (Saizen) 1 mg diario s.c. por TB en contexto de TB familiar.

Al retomar seguimiento en nuestras consultas, se solicita estudio de gen *SHOX*, y se observan los siguientes resultados en agosto de 2021:

- Se ha detectado una delección de las sondas L20178 y L24247, localizadas en el intrón 6a del gen *SHOX*.
- No se han detectado variantes en la región codificante y las regiones de unión exón-intrón del gen *SHOX*.

Se clasifica la alteración como variante de significado incierto.

Se solicita protocolo a comité de hormona de crecimiento, que se rechaza debido a que la mutación encontrada en *SHOX*/PAR es de significado incierto y no justifica el diagnóstico clínico. Se solicita estudio de ambos padres, y finalmente se confirma la misma mutación en el padre.

Se inicia tratamiento con Humatrope en julio de 2022 (financiado) en dosis de 1,2 mg/día. Se retira frenación en junio de 2023. Con buena evolución, destaca únicamente dolor en ambas rodillas con radiografías normales. Velocidad de crecimiento por encima de 5 cm/año (Figura).

#### Discusión

El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1), localizado distalmente en los brazos cortos de los cromosomas X e Y (*loci* Xp22 e Yp13, respectivamente). Actúa como promotor del crecimiento lineal de las extremidades y funciona como represor de la fusión de los cartílagos de crecimiento.

Es precisa la integridad de las copias del gen *SHOX* de ambos progenitores para su correcta expresión. La haploinsuficiencia de



*SHOX* (defecto en una copia) se ha implicado en la patogenia de la talla baja y otros estigmas observados en el síndrome de Turner, discondrosteosis de Léri-Weill y casos de talla baja aislada. La expresión nula de *SHOX* causa una displasia ósea grave denominada displasia mesomélica de Langer. El principal mecanismo involucrado en la génesis de estas alteraciones radica en deleciones (aproximadamente entre un 70 y un 80%), y las mutaciones puntuales son minoritarias.

En este caso clínico, nuestra paciente presentaba una talla baja, cuya sospecha inicial era de talla baja familiar, e inició tratamiento por financiación privada. En la talla baja familiar o idiopática, a pesar de la ausencia de características clínicas típicas (acortamiento de los miembros, deformidad de Madelung, paladar ojival, etc.), es importante descartar la afectación del gen *SHOX*, ya que constituye la causa monogénica más frecuente de talla baja, con una prevalencia estimada de 1/2.000-4.000 personas en la población ge-

neral, y es así más frecuente que el defecto en la GH o el síndrome de Turner. El tratamiento con GHr está financiado y ha demostrado beneficio en la talla final.

## 2 Cuándo plantearse solicitar el estudio molecular del gen *shox* ante un paciente con talla baja

*Soraya Muñoz Pérez.*

*Alba García Bermejo.*

*Noelia Álvarez Gil.*

*Laura Buceta Cuellar.*

*Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid.*

Como bien sabemos, las alteraciones moleculares del gen *SHOX* constituyen la causa más frecuente de hipoprecimiento de origen monogénico, y son más frecuentes que el déficit de GH o síndrome de Turner.

El fenotipo está dado por la cantidad de deficiencia del producto génico funcional y no por el tipo de mutación génica (en su mayoría deleciones), por lo que la relación genotipo-fenotipo es pobre.

Debemos sospechar una anomalía del gen *SHOX* ante la presencia de una historia familiar de talla baja o de deformidad de Madelung, así como ante la presencia de otras anomalías menores clínicas (paladar ojival, micrognatia, escoliosis o acortamiento del cuarto y quinto metacarpianos) o radiológicas (radiolucencia, triangularización o piramidalización).

Su detección puede ser difícil en los primeros años de vida, debido a la poca manifestación de la desproporción, pero sospecharlo precozmente puede suponer un beneficio potencial de talla, al ser los portadores candidatos a tratamiento con GH financiado por nuestro sistema nacional de salud.

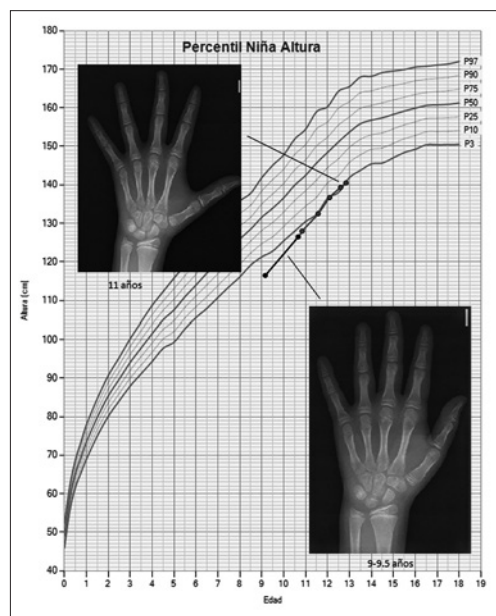


Figura.



### Descripción del caso

Varón de 7 años y 10 meses remitido desde su pediatra de atención primaria por talla baja.

Como antecedentes personales, en el nacimiento fue pequeño para la edad gestacional, con una longitud de  $-3,51$  DE. No tiene antecedentes familiares de interés.

En esta primera visita presentaba un peso en  $-1,36$  DE y una talla en  $-2,36$  DE. La exploración física era normal, prepuberal, sin alteración en las proporciones corporales.

Previamente había estado en estudio y seguimiento en su centro de referencia:

- Estudio analítico general normal, que incluía cribado de enfermedad celíaca y tiroidea, factores de crecimiento y cariotipo.
- Se había solicitado tratamiento con GH bajo la indicación de PEG sin *catch up*. Denegado por *catch up* recuperador parcial.

### Evolución en nuestro centro (Figura):

- Inicialmente presentaba un retraso de casi dos años en la edad ósea. Esta diferencia se va acortando hasta igualarse a los 12 años y medio de edad cronológica.
- A los 11 años y 6 meses, ante una velocidad de crecimiento en  $-1,91$  DE, se realiza test de estímulo de GH con clonidina que resulta patológico (pico de GH de  $3,43$  ng/mL).
- Inicio de la pubertad a los 12 años y 6 meses. Test de estímulo de GH con propranolol y ejercicio en ese momento no compatible con déficit de GH (pico de GH de  $9,96$  ng/mL).
- RM cerebral: normal.
- Solicitado tratamiento con GH bajo indicación de déficit de GH: denegado por factores de crecimiento y test de propranolol-ejercicio normales y por edad ósea igual a edad cronológica.

- A los 13 años y 6 meses, la talla era de  $137,5$  cm ( $-2,97$  DE) y la velocidad de crecimiento estaba en  $3,8$  cm/año ( $-4,9$  DE). No presentaba alteración en las proporciones corporales. Tanner III (G3, P2, Aa). Testes de  $8$  cm<sup>3</sup>.
- Se atribuye a una sospecha de retraso constitucional del desarrollo y la pubertad por haber iniciado la pubertad a los 12 años y medio, y haber presentado descenso de la velocidad de crecimiento antes de ello.
- Se solicita estudio molecular de gen *SHOX* que revela una duplicación en heterocigosis que abarca desde la sonda L19678 hasta la sonda L1055, ambas inclusive, en la región PAR1 en el extremo 3' del gen *SHOX*, no identificada como patógena en el momento actual.
- Ante el infausto pronóstico de talla adulta y el hallazgo de esta mutación situada en el extremo distal del gen *SHOX*, se solicita tratamiento con GH, que se aprueba. Inicia tratamiento con GH a los 13 años y 11

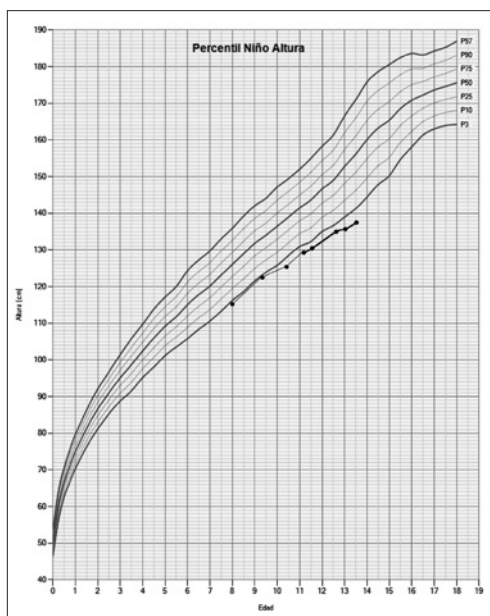


Figura.

---

meses (talla -3 DE, VC -7,29 DE). A los 15 años y 6 meses presenta una talla de 150,8 cm (-2,95 DE) con una velocidad de crecimiento de 10,3 cm/año (+8 DE).

*En nuestra consulta, tenemos dos niñas más en esta situación:*

- Primera paciente:  
Primera visita a los 9 años y 11 meses. Talla en -2,62 DE.  
Inicia tratamiento con GH con financiación privada los 13 años junto con frenación de pubertad (de los 11 a los 14 años).  
Denegada en dos ocasiones la financiación del tratamiento con GH bajo indicación de déficit de GH.  
Estudio molecular de gen *SHOX/PAR1*: cambio C827T>C en el gen *SHOX* sin observarse deleciones ni duplicaciones en el gen *SHOX* o sus elementos reguladores en la región *PAR1*.  
Talla al alta con 16 años: -1,81 DE (151,2 cm).
- Segunda paciente:  
Primera visita con 9 años y una talla en -3,1 DE sin haber iniciado la pubertad. Estudio inicial normal (diagnosticada de enfermedad celíaca a los 7 años). Edad ósea acorde con la edad cronológica. Test de estímulo de GH con clonidina con un pico de 7,43 ng/mL.  
Pérdida de seguimiento por situación de pandemia. Velocidad de crecimiento en 0,68 DE.  
Talla de la madre: 157 cm. Talla del padre: 162,8 cm.  
Estudio del gen *SHOX/PAR1*: deleción de las sondas L20178 y L24247, localizadas en el intrón 6a del gen *SHOX*. No se han detectado variantes en la región codificante y las regiones de unión exón-intrón del gen *SHOX*.  
Rechazado tratamiento con GH por ser mutación de significado incierto a los 11 años y 4 meses con una talla en -2,5

DE. Iniciado tratamiento con financiación privada.

Se solicita estudio genético a los padres: misma mutación, por lo que se consigue de este modo la financiación del tratamiento por la seguridad social.

#### Discusión

Nos encontramos ante un paciente con talla baja proporcionada sin antecedentes de talla baja familiar. Ante la normalidad de las pruebas complementarias se atribuye su talla baja a un origen multifactorial: antecedente de CIR y retraso constitucional del desarrollo y la pubertad, lo que retrasa el estudio molecular del gen *SHOX/PAR1*. En el estudio del gen *SHOX/PAR1* se objetiva una duplicación en heterocigosis hasta ahora no descrita como patógena.

Iniciado tratamiento con rGH con buena respuesta durante el primer año.

A colación de este caso nos planteamos en qué punto del estudio de un paciente con talla baja hemos de plantearnos el estudio molecular del gen *SHOX*, aun cuando no existan hallazgos que lo sugieran. ¿Deberemos incluir el estudio del gen *SHOX* como prueba complementaria de primer nivel?

### 3

#### Talla baja con mutación en el gen *shox*

Noelia Álvarez Gil.

Soraya Muñoz Pérez.

Alba García Bermejo.

Laura Buceta Cuéllar.

Hospital universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz.

#### Introducción

El gen *SHOX* (*short stature homeobox*) se encuentra localizado en el brazo corto de los cromosomas X e Y (*PAR1*), y se necesitan dos copias activas de éste para un crecimiento normal. En 1997 se describió la relación

entre las deleciones del gen *SHOX* y la talla baja idiopática. La clínica es variable, dependiendo de la funcionalidad y la cantidad del material genético alterado. Algunos de estos pacientes pueden presentar solo talla baja; otros, alteraciones radiológicas características de la discondrosteosis de Léri-Weill; y existen, además, formas graves, como la displasia mesomélica de Langer, en la que hay alteración de los dos alelos del gen *SHOX*.

#### Caso clínico

Niña de 9 años y 11 meses que acude remitida de su pediatra para estudio de talla y peso. Cesárea por pérdida de bienestar fetal, a las 39 + 6 semanas; peso, 3.650 g (p84, 1,03 DE); talla, 48 cm (p15, -1,06 DE). Precisa ingreso neonatal por sospecha de infección durante cinco días. Pruebas endocrinometabólicas normales. Tiene talasemia menor.

Se le diagnostica microprolactinoma a los 7 años con seguimiento en neurocirugía (se encuentra asintomática y realiza controles anuales). Como antecedentes familiares, la madre mide 148 cm con pubertad precoz en tratamiento con análogos GnRh y menarquia a los 14 años; el padre mide 178 cm con crecimiento y pubertad normales. En la rama materna, las tallas son bajas, en torno a 155 cm.

Aporta gráficas del pediatra con talla en p10 que ha bajado a p3, peso en p25 que ha disminuido a p10, con IMC en p25 (Figura). Como antecedentes personales, nacida de embarazo controlado normal. Come variado, pero pocas cantidades. No hay signos de inicio puberal.

En la exploración física tiene una somatometría con peso de 24,4 kg (p9, -1,39 DE), talla de 122,5 cm (p<1, -2,62 DE). Talla diana de 156,5 ± 5 cm (p11, -1,27 DE). No es disarmónica. No presenta deformidades de las extremidades. Estadio puberal Tanner I.

Se solicita edad ósea con resultado de 8 años y 10 meses, y analítica basal, con perfil tiroideo y factores de crecimiento que son normales, y se descarta enfermedad celíaca. Se revisa a los ocho meses con velocidad de crecimiento en  $p<1$  -3,87 DE, por lo que, ante la sospecha de déficit de hormona de crecimiento, se realiza test de estímulo de GH con clonidina, con pico máximo de 7,33 (patológico). Ante la persistencia de mala velocidad de crecimiento ( $p<1$ , -3,91 DE), se solicita segundo test de estímulo de GH con ejercicio y propanolol, con pico máximo de 3,09 (patológico). Se realiza RM que detecta el microadenoma sin cambios con respecto a estudios previos. Se manda para valoración por comité de hormona de crecimiento que rechaza la administración de medicación por escaso tiempo de valoración de velocidad de crecimiento y porque tiene factores de crecimiento normales. A los 11 años y 6 meses comienza con telarquía, pero persiste la velocidad de crecimiento baja. Se reclama la contestación del comité de hormona de crecimiento y, ante la demora en la respuesta del comité, los padres solicitan segunda opinión en el hospital terciario, donde realizan estudio

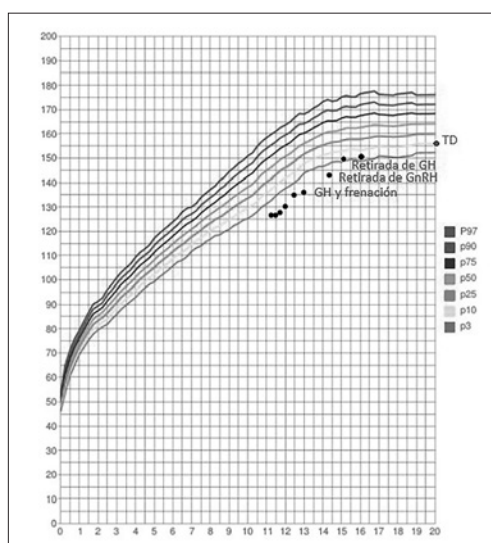


Figura.

de gen *SHOX* con mutación de cambio de C827t>c sin otras delecciones ni duplicaciones en él o sus elementos reguladores en la región PAR1. En dicho servicio es dada de alta por haber comenzado con la pubertad. Acude de nuevo a nuestro servicio, donde se solicita al comité tratamiento por vía de alteración del gen *SHOX*, petición que es aceptada, y comienza tratamiento a los 13 años con dosis de 1,7 mg/día y con análogos de gonadotrofinas con financiación privada. Se mantiene tratamiento con análogo de GnRh hasta los 14 años con desarrollo adecuado de la pubertad, con menarquia a los 14 años y 7 meses, y retirada de hormona de crecimiento a los 15 años y 8 meses, con edad ósea de 14 años y 6 meses.

#### Discusión

La deficiencia del gen *SHOX* es causa frecuente de estatura baja en niños con talla baja idiopática. Este gen está implicado en la represión de la diferenciación de los condrocitos, retardando la fusión de los cartílagos de crecimiento, por lo que su alteración acelera la fusión del cartílago epifisiario y desencadena una detención prematura del crecimiento. El fenotipo es variable debido a las relaciones complejas del proceso del crecimiento. El efecto es dependiente de la dosis y de la cantidad de material genético afectado. Algunos pacientes sólo presentan grados ligeros de desproporción corporal (acortamiento de miembros), *cubitus valgus* o deformidad de Madelung (configuración triangular del carpo con inclinación cubital de la epífisis distal del radio).

En el estudio de talla baja, además de realizar una adecuada anamnesis, un examen físico exhaustivo, confección de curvas de crecimiento (peso, talla, etc.) y una analítica orientada en función de los hallazgos, se debería incluir el estudio de este gen. Es importante el diagnóstico preciso de esta anomalía, porque permite establecer una estrategia terapéutica adecuada en pacientes con talla baja.

Se ha visto que la administración de la hormona de crecimiento (GnRh) puede incrementar la velocidad de crecimiento longitudinal y aumentar la talla final. Este tratamiento estará indicado siempre que el paciente sea mayor de 2 años y presente un retraso de crecimiento. El déficit del gen *SHOX* es una de las indicaciones para el uso de GnRh en nuestro país.

#### 4

#### Talla baja y sospecha diagnóstica de alteración en el gen *shox* por fenotipo materno

María Pilar Terrádez Marco<sup>1</sup>.

Marta Duran Terrádez<sup>2</sup>.

Javier Palau Beltran<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital 9 de Octubre, Valencia; <sup>2</sup>Centro de Salud de Alcocebre, Castellón; <sup>3</sup>Grupo Biomédico Ascires Castellón, Castellón.

#### Introducción

La talla baja, motivo frecuente de consulta en endocrinología pediátrica, precisa evaluación del fenotipo clínico del paciente y su familia biológica. Entre las causas de talla baja se encuentra la deficiencia en el gen *SHOX* (*short stature homeobox containing gene*), con un fenotipo asociado que presenta amplio espectro.

#### Caso clínico

Paciente mujer de 9 años y 3 meses que acude a consulta de endocrinología pediátrica por talla baja.

Se realiza historia clínica completa, que no revela antecedentes de importancia, así como evaluación auxológica:

- P = 24 kg, p10, -1,15 DE.
- T = 122 cm, p2, -2,17 DE.

La exploración es normal, con armonía de los miembros y estadio puberal Tanner 2.

Las exploraciones complementarias presentan radiografía de la mano de 9 años (acorde), análisis con valores bioquímicos y hormonales dentro de la normalidad, test de estímulo de hormona de crecimiento (GH) con ejercicio físico con valores normales, cariotipo 46,XX.

En cuanto a los padres, la talla del padre es de 170 cm, p13, -1,16 DE, fenotípicamente normal.

Atendiendo al fenotipo materno, que impresiona de disarmonía corporal, con miembros cortos, una cierta deformidad en la muñeca y talla de 144 cm, p<1, -3,37 DE, se solicita a la madre radiografía de mano (Figura), que informa de leve deformidad del extremo distal del radio, asociando imagen de varianza cubital negativa. La diáfisis radial aparece también discretamente deformada, probablemente en relación con deformidad de Madelung.

Talla diana =  $150 \pm 5$  cm, p2, -2,28 DE.

Talla proyectada (Bayley-Pinneau) =  $147,5 \pm 5$  cm, p<1, -2,28 DE.

Esto lleva a sospechar posible alteración genética en el gen *SHOX*, que la paciente habría heredado de su madre, por lo que se realiza estudio genético en la niña.

El diagnóstico en la paciente es talla baja causada por delección completa del gen *SHOX*, que causa haploinsuficiencia de dicho gen.

El tratamiento indicado es GH, que se mantendrá hasta finalizar el crecimiento.

#### Conclusiones

En el estudio de talla baja idiopática se debe tener en cuenta el déficit del gen *SHOX* como causa.

El fenotipo en caso de déficit del gen *SHOX* tiene amplio espectro y algunas manifesta-

ciones clínicas tendrán aparición evolutiva. Es necesaria una evaluación auxológica y clínica en el paciente y los progenitores.



Figura. Fenotipo de la madre. Radiografía de la madre.

## 5

### La importancia de la anamnesis y la exploración física. ¿Cuándo solicitar un estudio genético?

Paula Ribes Cajas.

Silvia Marín Del Barrio.

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

#### Introducción

La deficiencia del gen *SHOX* es la displasia esquelética más frecuente y la única hasta el momento con indicación de rhGH. La haploinsuficiencia de este gen puede presentarse en una amplia variedad de fenotipos, desde formas inicialmente catalogadas como talla baja idiopática hasta formas más graves, como la displasia mesomélica de Langer cuando se presenta en homocigosis. La exploración física es fundamental para orientar la sospecha diagnóstica. Se han descrito varios sistemas de puntuación para facilitar la decisión de solicitar el estudio genético. El sistema de Rappold et al (2007) consiste en una puntuación de ocho parámetros clínicos con un valor predictivo positivo del 11-19%; entre las características clínicas se encuentra la desproporción corporal (*ratio* envergadura/talla < 96,5%; *ratio* talla sentado/talla > 55,5%). Radiológicamente hay tres signos clásicos de la deformidad de Madelung: la triangularización de la epífisis radial distal, la piramidalización del hueso del carpo y la translucencia de la zona medial distal del radio. Conocer todas estas particularidades nos pueden facilitar la sospecha diagnóstica.

#### Caso clínico

Niña de 10 años remitida por talla baja.

Antecedentes personales: parto a las 37 semanas. PN: 2.900 g (0,21 DE); L: 46 cm (-0,95 DE). Dieta sin gluten por DQ2 positivo, anticuerpo antitransglutaminasa negativo.

Antecedentes familiares: talla de la madre, 159,3 cm (-0,8 DE), menarquia materna a

los 12 años. Talla del padre, 175,7 cm (-0,27 DE). Talla diana: 161 cm (-0,52 DE). Abuela materna, 150 cm. Hermana de 8 años, talla p50 para la edad.

Exploración física: hiperlordosis; cúbito valgo; brazos cortos; paladar ojival; sospecha de braquidactilia del cuarto y quinto metacarpos de la mano. Tanner: A1P1S1. Resto de la EF normal.

Talla, 125,7 cm (-2,56 DE); peso, 33,4 cm (-0,55 DE); e IMC, 21,1 kg/m<sup>2</sup> (0,75 DE).

Envergadura: 119 cm; *ratio* envergadura/talla, 0,95 (disminuida). Talla sentada: 67 cm. *Ratio* talla sentada/talla: 0,53 (p60, 0,23 DE). Cociente SS/SI: 1,1 (ligeramente elevado). Velocidad de crecimiento: 5,2 cm/año (-0,42 DE). Puntuación de Rappold: 10 puntos.

Madre: envergadura, 157 cm; *ratio* envergadura/talla, 0,99 (normal). Talla sentada, 88 cm. *Ratio* talla sentada/talla, 0,55 (p64, 0,37 DE). Cociente SS/SI: 1,2 (elevado).

Padre: envergadura, 186 cm; *ratio* envergadura/talla, 1,06 (muy incrementada). Talla sentado: 91 cm. *Ratio* talla sentado/talla: 0,51 (p47, -0,1 DE). Cociente SS/SI: 1,1 (ligeramente elevado).

Pruebas complementarias: hemograma, tiroides sin alteraciones. IgA antitransglutaminasa negativas. IGF-1: 111 ng/mL. IGFBP-3: 4,44 mg/L. Cariotipo 46,XX. Edad ósea retrasada 1,5 años. Serie ósea (Figura): incurvación del radio, triangularización de la epífisis distal del radio y piramidalización de los huesos del carpo.

Dentro del estudio de talla baja patológica disarmónica se solicita: exoma con panel de displasias óseas (incluye *FGFR3*, *SHOX* y *PAR1*), que resulta normal, y estudio para mutación del gen *SHOX* y *PAR1* mediante MLPA, amplificación de las regiones codifi-



cantes mediante PCR, además de estudio de mutaciones puntuales por *high resolution melting analysis* (HRM). Se detecta una amplia delección patógena en heterocigosis en PAR1 del gen *SHOX*.

Se inicia tratamiento con rhGH a los 11 años (dosis, 0,035-0,045 mg/kg/día) con talla al inicio de 129,2 cm (-2,79 DE). Actualmente, con 14,5 años, Tanner V y menarquia a los 12 años y 6 meses, mantiene tratamiento con hormona de crecimiento, con una velocidad de crecimiento de 4 cm/año (3,89 DE).

Talla actual: 151.9 (-1,47 DE); incremento de talla, +1,32 DE; peso, 52,4 kg (-0,26 DE); e IMC, 22,7 kg/m<sup>2</sup> (0,42 DE).

#### Conclusión

El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR 1), localizado en los brazos cortos de los cromosomas X e Y. La causa más frecuente de anomalías del gen *SHOX*

son las delecciones, y las mutaciones puntuales son una causa poco habitual. Dentro del estudio del gen *SHOX* son recomendables las técnicas de MLPA y secuenciación para su correcta identificación. Es importante sospechar esta entidad con una exploración física exhaustiva, incluyendo segmentos corporales del paciente y de los familiares, apoyándose en las puntuaciones clínicas de puntuación, y también saber identificar las características radiológicas. Cabe señalar que en pacientes prepúberes las deformidades óseas pueden no presentarse. Por otro lado, es esencial conocer la utilidad de cada una de las pruebas genéticas de que disponemos para dar validez al resultado obtenido; así, estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con hormona de crecimiento cuando esté indicado.

## 6

### Una talla baja inesperada

Laura Acero García De La Santa.

Blanca Tomás Soldevilla.

Enrique Palomo Atance.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

#### Introducción

Las displasias óseas son alteraciones primarias del tejido óseo y cartilaginoso con un espectro clínico que puede ser muy variable. Por este motivo, en muchas ocasiones el diagnóstico supone un importante reto para el clínico.

La causa monogénica más frecuente de displasia ósea (1/1.000-2.000 individuos) es la provocada por defectos en el gen *SHOX* (*short stature homeobox*). Este gen está localizado en el brazo corto de los cromosomas X e Y, concretamente en la región PAR1. Para un crecimiento y desarrollo normales son necesarias dos copias activas de este gen, que actuará como promotor del crecimiento lineal de las extremidades al reprimir la fusión y maduración de las fisis por medio de un efecto antiestrogénico. De este modo, la clínica de-



Figura.

---

rivada de las alteraciones del gen *SHOX* se producirá predominantemente en mujeres, especialmente durante su período puberal.

El espectro clínico y la gravedad del defecto del gen *SHOX* dependerán de la cantidad de material genético que se encuentre alterado. De esta manera, algunos pacientes desarrollarán una talla baja monosintomática (mutación presente en un 2-15% de los pacientes catalogados de talla baja idiopática); y otros, alteraciones radiológicas características (como en la discondrosteosis de Léri-Weill, en la cual hasta el 50-90% de los afectados presenta estas mutaciones). Las formas más graves vendrán dadas por la alteración de los dos alelos del gen, como es el caso de la displasia mesomélica de Langer. Asimismo, las alteraciones del gen *SHOX* estarán presentes en casi el 100% de los pacientes con síndrome de Turner.

#### Caso clínico

Niña remitida a digestivo pediátrico a los 19 meses por bajo peso, seguida posteriormente en la misma unidad por dolor abdominal persistente e infección por *Helicobacter pylori*. A los 6 años, en analítica realizada en el contexto de un estudio del dolor abdominal, hallazgo casual de hipercolesterolemia con colesterol total 289 mg/dL, HDL 67 mg/dL y LDL 208 mg/dL, por lo que se deriva a endocrinología pediátrica.

En endocrinología pediátrica, además de confirmarse la hipercolesterolemia, se constata talla en p4 pero -3 DE de la talla diana. La velocidad de crecimiento está conservada. Ambos padres presentaban talla normal o alta: padre, 193 cm (p>99, +2,43 DE); y madre, 163 cm (p43, <0,18 DE). Talla diana de la paciente: 171,5 cm  $\pm$  5 cm.

Se solicita entonces estudio de talla baja, con hemograma y bioquímica general normal, sin ferropenia ni celiaquía, IGFBP-3 y IGF-I normales. Cariotipo: 46,XX femenino normal. Edad ósea levemente retrasada (7 años 10

meses de edad ósea para 9 años de edad cronológica). Ante la persistencia de la talla baja patológica en sucesivas consultas, a pesar de mantener una adecuada velocidad de crecimiento, se solicita estudio del gen *SHOX*, que confirma la sospecha clínica. El estudio objetiva descenso de señal en las sondas del MLPA localizadas en la zona reguladora situada más allá del extremo 3' del gen *SHOX*, compatible con existencia en heterocigosis de una delección recurrente de 47,5 kb de la región pseudoautosómica PAR1, que incluye tres zonas reguladoras de la expresión del gen *SHOX* (CEN7, CEN8 y CEN8/9), asociada con estatura baja idiopática.

Ante talla baja con alteración del gen *SHOX*, se inicia tratamiento con GH, con lo que logra entrar en el rango de su talla diana y presenta buena evolución.

#### Discusión

La talla baja es un motivo de consulta muy frecuente en pediatría, que puede conllevar diagnósticos potencialmente graves, como es el caso de las displasias óseas.

La desproporción de segmentos corporales siempre deberá sugerir el diagnóstico de displasia ósea. Sin embargo, es importante reconocer las displasias esqueléticas como un grupo heterogéneo de patologías cuya clasificación es extensa y variable. De esta manera, ante tallas bajas patológicas persistentes, el diagnóstico de displasia ósea siempre deberá tenerse en cuenta a pesar de que exista un desarrollo esquelético armónico. El diagnóstico resulta, si cabe, más complicado cuando el paciente se encuentra dentro de percentiles normales, como es el caso que exponemos. En este caso, al encontrarse la talla paterna por encima de la media, la talla diana de la paciente se encuentra también por encima de la media. De esta manera, pese a encontrarse en un percentil normal, el hallarse más de 2 DE por debajo de su talla diana la convierte directamente en una talla baja patológica.



Al encontrarse el gen *SHOX* en la zona pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, en la mayoría de los casos existirán antecedentes familiares, que pueden estar o no diagnosticados. En algunas ocasiones, tallas bajas en los padres o alteraciones típicas del gen *SHOX*, como la deformidad de Madelung, pueden ayudar en el enfoque diagnóstico del niño. No es raro que la talla baja de alguno de los padres, calificada probablemente de idiopática, se descubra en relación con el gen *SHOX* cuando su hijo o hija es diagnosticado. En cualquier caso, y como ocurre en nuestra paciente, las mutaciones *de novo* existen y deben tenerse en cuenta aun cuando los padres no muestren clínica alguna.

El diagnóstico de mutaciones del gen *SHOX* es importante, puesto que una talla baja con esta alteración es subsidiaria de tratamiento con hormona de crecimiento, que se ha demostrado altamente eficaz a la hora de alcanzar la talla diana. Existen otros posibles tratamientos en estudio, como los análogos de GnRH, pero que por el momento no están comercializados. Asimismo, el diagnóstico de estas mutaciones es también importante de cara al asesoramiento genético de los pacientes que las sufren.

## ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

### 7

#### No todos los colesterolos son iguales

*Iris González Cabaleiro.*

*Lourdes Rey Cordo.*

*José Luis Chamorro Martín.*

*Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Vigo.*

#### Introducción

La sitosterolemia es una enfermedad autosómica recesiva extremadamente rara ocasionada por variantes patógenas en los genes *ABC* subfamilia G5 (*ABCG5*) y subfamilia G8

(*ABCG8*) localizados en el cromosoma 2p21, que codifican para los transportadores de ATP expresados en el tracto biliar y la membrana apical del enterocito. Su función consiste en la eliminación de esteroides hacia la vía biliar y hacia la luz intestinal, respectivamente.

Motivo de consulta y antecedentes personales  
Presentamos el caso de una niña de 10 años y 2 meses remitida por su pediatra para estudio por hipercolesterolemia descubierta en el contexto de estudio por dolor abdominal inespecífico. Se trata de una niña sana, sin ingresos previos, con rinitis alérgica por sensibilización al polen de gramíneas sin tratamiento en el momento actual. Ausencia de antecedentes familiares de hipercolesterolemia o accidentes cerebrovasculares o IAM en la familia de manera precoz (solamente el abuelo materno recibe estatinas por riesgo cardiológico por presentar DM2).

En la exploración física presenta una somatometría acorde: talla, 137 cm (p14, -1,12 DE); peso, 27,8 kg (p26, -0,67 DE); IMC, 14,81% (p14, -1,1 DE); tensión arterial, 80/57 mmHg; Tanner, S1P1. No presenta xantomas tendinosos o tuberosos. No hay alteraciones en la exploración por aparatos.

En el perfil lipídico destacaba un colesterol total de 381 mg/dL; colesterol ligado a LDL, 279 mg/dL; apolipoproteína (Apo) B, 219 mg/dL; y lipoproteína A, 44 mg/dL. Los triglicéridos, las HDL y la apo A eran normales.

El hemograma y la bioquímica general, incluida la serie férrica, el metabolismo calcio-fósforo, el estudio de hemólisis, y la función hepática, renal y tiroidea fueron normales.

Se solicitó el estudio genético con resultado negativo para seis genes relacionados con dislipidemias primarias, y era portadora de la variante APOE E3/E4 (variante p.Cys130Arg en heterocigosis), que podría contribuir a una hipercolesterolemia poligénica.

---

Ante estos hallazgos se solicitan esteroides vegetales, y se inician recomendaciones dietéticas y tratamiento con atorvastatina 10 mg al día.

#### Evolución

En el control clínico a las ocho semanas presenta elevación del colesterol total hasta 438 mg/dL, con un colesterol LDL de 336 mg/dL y esteroides: beta colestanol, 25,8  $\mu\text{mol/L}$  (2,2-12,6); 7-dehidrocolesterol, 1,5  $\mu\text{mol/L}$  (hasta 8); 8(9)colesterol < 1  $\mu\text{mol/L}$  (hasta 2); y sitosterol, 35,3  $\mu\text{mol/L}$  (hasta 12). Se solicita estudio ecocardiológico, de troncos supraaórticos y ecografía abdominal, sin alteraciones.

Ante la sospecha de una sitosterolemia, se inicia tratamiento con ezetimiba con dosis de 10 mg día y dieta exenta de sitosterol, y presentando dos meses después una disminución del 58% en los niveles de colesterol total y del 67% en los de colesterol LDL, sin presentar efectos secundarios a la medicación.

Actualmente, se encuentra pendiente del estudio de los genes *ABCG5* y *ABCG8*.

#### Conclusiones

Presentamos un caso de sitosterolemia de características inusuales, ya que habitualmente presentan xantomas tendinosos sobre el tendón de Aquiles y los extensores de la mano, tuberosos de localización variable, artritis y artralgias, así como alteraciones en la morfología de los hematíes y las plaquetas, con anemia microcítica hemolítica, reticulocitosis y dismorfia plaquetaria, con tendencia al sangrado por alteración de la agregación. Es habitual la presencia de arterioesclerosis e importante riesgo cardiovascular a edad temprana.

Nuestra paciente, en cambio, no presentaba alteraciones analíticas o cutáneas, aunque sí molestias abdominales.

En cuanto al tratamiento de esta patología, resultan ineficaces las estatinas. Existe consenso en cuanto a la restricción alimentaria de esteroides y la ezetimiba, con una reducción del 50% de los niveles de fitosteroides en el plasma, y la dosis de 10 mg/día es la utilizada habitualmente.

## 8

### Hiperlipidemia en pediatría. ¿Siempre es de causa primaria?

*Marta Ruiz Sánchez.*

*Ana Abenza Lasso de la Vega.*

*Pablo Ignacio Manzanera.*

*Hospital General de Elda, Elda, Alicante.*

Niña de 10 años remitida a la consulta de endocrinología infantil desde atención primaria tras haber detectado, en una analítica realizada de forma rutinaria, hipercolesterolemia con cifras de colesterol total (CT) de 416 mg/dL, a expensas de LDL (306 mg/dL), y datos de hipotiroidismo subclínico (TSH, 8,5  $\mu\text{UI/mL}$ ; y  $\text{fT}_4$ , 1,1 ng/dL).

La paciente acude a consulta y se realiza anamnesis dirigida y exploración física completa. Con respecto a la somatometría general, destaca talla en el percentil 2 (-2,16 DE), resto de la exploración física normal para la edad. Cifras de tensión arterial normales. No presenta ningún antecedente clínico de interés, salvo un ingreso a los 20 meses de vida por laringitis moderada-grave. No recibe ningún tratamiento farmacológico. No refiere antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, dislipidemia, alteraciones de la tiroides ni otras entidades endocrinológicas.

Se solicita nueva analítica en la que se mantiene hipercolesterolemia (CT, 321 mg/dL; LDLc, 229 mg/dL; y triglicéridos, 174 mg/dL) e hipotiroidismo (TSH, 9,36  $\mu\text{UI/mL}$ ;  $\text{fT}_4$ , 0,9 ng/dL; y Ac antiperoxidasa, negativos). Ante

estos hallazgos se decide iniciar tratamiento con levotiroxina, medidas dietéticas y esteroles vegetales. Se realiza control analítico al mes: persiste la hiperlipidemia (CT, 354 mg/dL; y LDLc, 282 mg/dL) y hay normalización de la función tiroidea.

Se completa estudio de causas primarias con perfil lipoproteico (apo-B 194, mg/dL; apo-A1, 175 mg/dL; cociente B/A1, 1,11; y lipoproteína A, 114,18 mg/dL). Dados los resultados y que no cumple criterios de hipercolesterolemia familiar, se amplía estudio para descartar causas secundarias. En el análisis de orina se objetiva proteinuria en rango no nefrótico y microhematuria, con función renal normal (Cr, 0,32 mg/dL; y urea, 29,4 mg/dL). En ese momento, la paciente se encuentra asintomática sin presentar edemas ni otras alteraciones. No obstante, se realiza nuevo control de orina en el que persisten dichas alteraciones, por lo que es derivada a la consulta de nefrología infantil.

Una semana antes de dicha cita en consulta, acude a urgencias por objetivar orina colúrica sin presentar disuria ni otra sintomatología, y se le realiza análisis de orina, en el que se detecta proteinuria en rango nefrótico, por lo que, ante sospecha de glomerulopatía, se decide su ingreso para completar estudio. Actualmente está pendiente el resultado de la biopsia renal.

## 9

### **Pseudohipertrigliceridemia: la importancia de conocer los métodos de análisis del laboratorio**

*Elena Arteta Sáenz<sup>1</sup>.*

*Amaya Blanco Barrio<sup>1</sup>.*

*Javier Gil Calderón<sup>1</sup>.*

*Pablo Prieto Matos<sup>2</sup>.*

*Laura Puente Ubierna<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital Universitario, Burgos; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

### **Caso clínico**

Paciente varón que derivan a la consulta de endocrinología infantil a la edad de 10 años y 5 meses para valoración por hipertrigliceridemia.

Antecedentes personales sin interés, salvo una asimetría de las extremidades inferiores en seguimiento en traumatología que requirió alargamiento femoral.

Como antecedentes familiares destaca en el padre una hipercolesterolemia leve que trata con dieta. El estudio lipídico en la hermana y la madre fue normal.

Es derivado a la consulta por haber presentado en una analítica de rutina una cifra de triglicéridos de 515 mg/dL que se confirma en otro control extraído a los dos meses (cifras de 449 mg/dL). El resto de los parámetros del perfil lipídico fue normal.

Se le realiza la encuesta dietética, en la que seguían una alimentación bastante adecuada a nivel nutricional, aunque con consumo ocasional de rebozados, fritos y bollería que se recomiendan eliminar, y se insiste en la necesidad de aumentar la ingesta de fruta y verdura.

A nivel deportivo, practicaba dos horas semanales de fútbol y una de judo.

Pese a realizar los cambios en la alimentación que se hicieron en la consulta (seguían una dieta muy estricta rica en pescado, fruta y verdura), las cifras de triglicéridos persistían elevadas en los controles posteriores (400-500 mg/dL), por lo que en la segunda revisión se inicia tratamiento con omega 3 (se inició con 1 g al día y se fue subiendo hasta 4 g al día).

Con el tratamiento, dieta y ejercicio presentó una leve mejoría de las cifras hasta de 350 mg/dL, pero de manera momentánea, ya que

---

en controles posteriores volvieron a incrementarse hasta casi 500 mg/dL. Siempre ha presentado niveles de transaminasas, amilasa y lipasas dentro de la normalidad.

Durante el seguimiento se solicita estudio genético de hipertrigliceridemia familiar que resulta negativo. Sin embargo, contactan con nosotros desde el centro de enfermedades raras de Castilla y León, donde se llevan a cabo los estudios genéticos de nuestra comunidad autónoma, e informan de que podría tratarse de un déficit de glicerol cinasa.

El déficit de glicerol cinasa (GKD) es un trastorno del metabolismo del glicerol muy poco frecuente, de herencia recesiva ligada al cromosoma X<sup>1</sup>. Se produce una mutación en la glicerol cinasa que se traduce en una imposibilidad para una adecuada degradación del glicerol, que se acumula en la sangre y, en consecuencia, en la orina (hiperglicerolemia). Los triglicéridos son una molécula compleja formada por la unión de tres ácidos grasos y una molécula de glicerol. La técnica más habitual de determinación de triglicéridos consiste en determinar las cifras de glicerol sanguíneas (ya que el glicerol libre, no unido a ácidos grasos, supone un porcentaje muy pequeño del total de glicerol). Los pacientes con GKD presentan cifras plasmáticas elevadas de glicerol libre, por lo que con este método de determinación de triglicéridos dan cifras falsamente elevadas. Existen tres formas clínicas de esta condición en función de la edad de presentación de los síntomas:

- GKD infantil: es la forma clínica más grave. Se caracteriza por alteraciones en la alimentación, retraso en el crecimiento, deshidratación por pérdida salina, vómitos, pigmentación de Addison, hipotonía, déficit intelectual, rasgos faciales dismórficos, genitales externos anormales, estrabismo, convulsiones y letargo progresivo. Algunos pacientes tienen el complejo GKD asociado con hipoplasia

suprarrenal congénita y/o distrofia muscular de Duchenne (DMD).

- GKD juvenil: clínica intermedia.
- GKD del adulto: generalmente asintomática. Únicamente presentan hipertrigliceridemia.

La forma clínica más frecuente es la del adulto, es decir, como una hipertrigliceridemia aislada con cifras muy elevadas de triglicéridos, sin ser un suero lipídico y sin asociar pancreatitis. El resto de las formas clínicas se deben a una afectación genética mayor, formando parte de un síndrome por delección de genes contiguos y afectándose otros genes localizados en la misma porción del cromosoma X, como el de la insuficiencia suprarrenal congénita (DAX1), la distrofia muscular de Duchenne (distrofina) o la discapacidad intelectual ligada al X. Según el tipo y la extensión de la mutación, la expresión clínica es variable (desde mortal en la etapa neonatal hasta asintomática en la etapa del adulto), dando lugar a las diferentes formas clínicas antes señaladas.

Volviendo a nuestro paciente, con la sospecha clínica, se contactó con el laboratorio del hospital, que nos confirmó que la técnica que utilizan para la determinación de los triglicéridos está basada en la determinación de glicerol plasmático y, en el caso de nuestro paciente, el índice lipídico (un parámetro interno del laboratorio que no suelen publicar en los informes de analítica) no era demasiado elevado para las cifras que presentaba de triglicéridos.

En el artículo titulado 'Glycerol kinase deficiency in adults: Description of 4 novel cases, systematic review and development of a clinical diagnostic score', Itziar Lamiquiz-Moneo et al<sup>2</sup> proponen una puntuación clínica y analítica que ayuda en el diagnóstico de esta entidad (Tabla). En dicha puntuación, nuestro paciente tenía 13 puntos, y el diagnóstico sospechoso es cuando la puntuación está entre 10 y 14 puntos.

Tabla. Puntuación diagnóstica de pseudo-HTG.

Criterio		Puntos <sup>a</sup>
Historia clínica		
Edad al diagnóstico de HTG	<40 años	2
	40-60 años	1
	>60 años	0
Niveles altos de TG resistentes al tratamiento	No	0
	Sí	2
Antecedentes pancreáticos	No	0
	Sí	-2
Exploración física		
IMC, kg/m <sup>2</sup>	<25	2
	25-30	1
	>30	0
Datos bioquímicos		
Glucosa, mg/dL	<100	2
	100-125	1
	>125	0
Colesterol HDL, mg/dL	>60	2
	40-60	1
	<40	0
Colesterol no HDL, mg/dL	<150	2
	150-200	1
	>200	0
Gamma-glutamyl transferasa, UI/L	<20	2
	20-50	1
	>50	0

HTG: diagnóstico de hipertrigliceridemia; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: Índice de masa corporal.  
<sup>a</sup>Diagnóstico de pseudohipertrigliceridemia, si la suma de los puntos es: < 8 puntos: no hay pseudohipertrigliceridemia, 8-10 puntos: pseudohipertrigliceridemia, > 10-14 puntos: pseudohipertrigliceridemia posible.  
 (Extraída de la tabla 4 del artículo: Lamiquiz-Moneo I, Mateo-Gallego R, Fernández-Pardo J, López-Ariño C, Marco-Benedí V, Bea AM, Ferraro L, Jarauta E, Cenarro A, Civeira F. Glycerol kinase deficiency in adults: Description of 4 novel cases, systematic review and development of a clinical diagnostic score. *Atherosclerosis*. 2020 Dec;315:24-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.897. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33212314).

Para confirmar el diagnóstico de sospecha se solicitó la determinación de glicerol plasmático y el estudio genético de dicho gen. En el estudio genético se encuentra una alteración del gen GK, variante NM\_001205019.2:C.1478T>A, (p.Phe493Tyr), hemicigota, que confirma la sospecha diagnóstica. El estudio de los pro-

genitores confirma que la alteración habría sido heredada por rama materna.

Se suspendió el tratamiento con omega 3. Actualmente el paciente tiene 14 años y se encuentra asintomático. Continúa realizado dieta adecuada y actividad física.

## Bibliografía

1. Déficit de glicerol cinasa. Enciclopedia de Orphanet. URL [https://www.orphanet/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=408](https://www.orphanet/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=408).
2. Lamiquiz-Moneo I, Mateo-Gallego R, Fernández-Pardo J, López-Ariño C, Marco-Benedí V, Bea AM, et al. Glycerol kinase deficiency in adults: description of 4 novel cases, systematic review and development of a clinical diagnostic score. *Atherosclerosis* 2020; 315: 24-3.
3. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 529-47.

## PATOLOGÍA TIROIDEA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

### 10

#### Nódulo tiroideo en paciente con enfermedad de Graves

Verónica Sánchez Escudero<sup>1</sup>.

Mónica Expósito Raspeño<sup>1</sup>.

Lucía Garzón Lorenzo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés;

<sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Mujer de 13 años y 1 mes remitida por su pediatra por hipertiroidismo autoinmune: TSH, <0,008 µU/mL (0,5-4,9); T<sub>4</sub> libre, 2,69 ng/dL (0,89-1,8); TSI, 5,6 UI/l (0-4); y anticuerpos anti-TPO, 162 U/mL (0-60). La analítica fue solicitada por caída de cabello.

No hay antecedentes familiares de patología tiroidea ni de enfermedades autoinmunes. Antecedentes personales sin interés, excepto menarquia a los 12 años con menstruaciones irregulares.

Como síntomas, la paciente refería episodios de sudoración y sensación de pérdida de

peso en los últimos meses, pero no palpitaciones ni taquicardia. En la exploración: peso, 48,6 kg (-0,24 DE); talla, 166,5 cm (+1,49 DE); e IMC, 17,53% (-0,78 DE). TA, 117/68 mmHg; FC, 106 lpm; bocio de grado I; sin exoftalmos; y discreto *flapping*. Ante enfermedad de Graves, se inicia tratamiento con carbimazol, 0,3 mg/kg/día (15 mg) y propranolol pautado una semana.

A los dos meses precisa aumento de la dosis a 0,41 µg/kg/día (20 mg), coincidiendo con las cifras máximas de TSI (13,49 UI/L). A los cuatro meses de tratamiento se normaliza la función tiroidea y a partir del octavo mes del diagnóstico, los TSI se negativizan, por lo que se inicia descenso de la dosis de carbimazol, que se puede suspender a los 17 meses desde su inicio. Durante este tiempo, la paciente no presenta exoftalmos ni efectos secundarios de la medicación. Sin embargo, se objetiva una pérdida ponderal de 6 kg en 10 meses coincidiendo con el estado eutiroides de la paciente, lo que es secundario a una restricción voluntaria de la alimentación que se resuelve tras pautas dadas en la consulta. Posteriormente, mantiene un IMC estable, así como ciclos menstruales regulares.

A los siete meses de la retirada del antitiroideo se objetiva una recaída del hipertiroidismo a pesar de que mantiene los TSI negativos, por lo que se reinicia de nuevo el tratamiento. La evolución de la función tiroidea se muestra en la tabla.

Por otro lado, se realiza ecografía de cuello en el diagnóstico, que muestra una tiroides de ecogenicidad heterogénea con vascularización aumentada en el estudio Doppler en probable relación con tiroiditis. Además, en el polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo se observa una dudosa imagen nodular de 5,5 × 6,4 × 5,6 mm (AP × T × L) hipoecógena con algunas zonas donde parecen apreciarse imágenes quísticas, indeterminada. No asocia ganglios sospechosos de malignidad.

Tabla. Evolución de la función tiroidea desde el diagnóstico.

	Dx	2 meses	4 meses	8 meses	11 meses	13 meses	17 meses	19 meses	27 meses
TSH ( $\mu$ U/mL)	<0,008	<0,008	0,04	0,11	20,04	5,01	3,2	4,13	0,02
T <sub>4</sub> L (ng/dL)	2,69	1,78	0,91	1,37	1,02	1,05	1,24		1,42
T <sub>3</sub> L (ng/dL)	9,1	7,94	3,49	4,31	3,48	3,58	3,92		4,6
TSI (U/L) (VN: 0-4)	5,6	13,49		3,14	<1		<1		2,28
Ac. anti-TPO (U/mL)	162								
Tratamiento	Carbimazol							Suspensión	Reinicio

En controles ecográficos posteriores, este nódulo presenta un aumento de tamaño (10,2 × 7,7 × 8,6 mm) y se objetivan características de malignidad (hipoecógeno, sólido, con algunas calcificaciones groseras) compatible con TIRADS 4, por lo que se realiza estudio con PAAF con resultado anatomopatológico correspondiente a Bethesda III (atipia de significado incierto). En dicho momento, la paciente se encuentra en recaída del hipertiroidismo y precisa el reinicio de tratamiento antitiroideo. Se repite la PAAF a los seis meses, que muestra los mismos resultados (Bethesda III), por lo que, ante estos hallazgos y el antecedente de enfermedad de Graves, se decide derivar a la unidad de endocrinología del hospital de referencia para valoración quirúrgica.

Se realiza de nuevo una PAAF, que muestra un patrón compatible con cáncer papilar (Bethesda VI), con ausencia de expresividad de calcitonina. Se solicita estudio de metabolismo fosfocálcico, que es normal, y anticuerpos antitiroglobulina positivos antes de la cirugía. A la edad de 16 años se realiza una tiroidectomía total con linfadenectomía central profiláctica, y se confirma en la anatomía patológica tiroides con hiperplasia e hiperfunción compatible con enfermedad de Graves, así como microcarcinoma papilar de patrón convencional en el lóbulo tiroideo izquierdo de 1 cm sin afectación ganglionar (pT1aN0). No se administra yodo radioactivo posquirúrgico por ser de bajo riesgo. Un año y medio después

no presenta recidivas, y mantiene hipotiroidismo y hipoparatiroidismo posquirúrgicos.

#### Conclusiones

- El riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo se ve incrementado cuando aparece en el contexto de una enfermedad de Graves.
- El manejo de éste requiere un equipo multidisciplinar con protocolos adaptados a edad pediátrica.

### 11 Hipertiroidismo por tiroiditis de hashimoto detectado en estudio de inicio diabético

*Raquel Segovia Ortí.*  
*Hospital IMED Valencia, Burjassot, Valencia.*

Niña de 10 años y 9 meses que ingresa por inicio diabético. Consulta por poliuria, nicturia, polidipsia y polifagia las últimas tres semanas, y se confirma hiperglucemia con cetoacidosis leve, sin otra sintomatología referida.

En la analítica de estudio al inicio diabético se detecta una TSH < 0,01  $\mu$ UI/mL y una T<sub>4</sub> libre de 3,26 ng/dL. No refiere clínica de hipertiroidismo, salvo cambio de carácter con irritabilidad hace tres semanas, al inicio de la poliuria, pero posteriormente normal, considerando que es muy activa de forma habitual. La valoración cardiológica es normal y la ecografía



de tiroides muestra una tiroides aumentada de tamaño, de ecoestructura heterogénea y marcado aumento difuso de la vascularización. Hallazgos de tiroiditis. LTD de 12 × 19 × 39 mm y LTI de 14 × 16 × 41 mm.

Se realiza estudio de autoinmunidad tiroidea que muestra Ac antimicrosómicos > 1.300 UI/mL y Ac antirreceptor de TSH negativos. Resto del estudio de autoinmunidad: positividad para Ac anti-GAD y Ac antiisote pancreático, con Ac anti-IA2, antiinsulina y celiaca negativas.

Se repite función tiroidea previa al alta, que presenta TSH < 0,01 µUI/mL; T<sub>4</sub> libre, 3,10 ng/dL; y T<sub>3</sub> libre, 14,36 pg/mL. Dada la ausencia de sintomatología de hipertiroidismo, no se indica tratamiento y se da de alta con insulino terapia subcutánea y dieta por raciones de hidratos.

Al mes del inicio refiere aumento de caída de cabello y se repite la función tiroidea, en la que persiste TSH < 0,01 µUI/mL; T<sub>4</sub> libre, 3,70 ng/dL; y T<sub>3</sub> libre, 19,77 pg/mL. Se mantiene sin tratamiento actualmente y con un buen control glucémico.

## 12 Hipertiroidismo y adenoma tóxico en la infancia

*Mónica Expósito Raspeño.*

*Verónica Sánchez Escudero.*

*Amparo González Vergaz.*

*Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.*

El adenoma tóxico es una causa relativamente frecuente de hipertiroidismo en los adultos; sin embargo, es excepcional en la edad pediátrica.

### Caso clínico

Presentamos el caso de un adenoma tóxico en una adolescente. Se trata de una mujer de

15 años y 5 meses de edad remitida a consulta por hallazgo incidental en una analítica realizada por acné, de patrón compatible con hipertiroidismo: TSH, 0,01 µU/mL (VN: 0,5-4,9); T<sub>4</sub>L, 1,17 ng/dL (VN: 0,89-1,8); y T<sub>3</sub>L, 4,49 pg/mL (VN: 2,30-4,2). No refiere ninguna clínica de disfunción tiroidea, salvo disminución de las necesidades de sueño. Tampoco presenta cambios cervicales ni síntomas de compresión. Entre sus antecedentes familiares destacaba madre con enfermedad de Gilbert, sin antecedentes familiares de patología tiroidea. En cuanto a los antecedentes personales, la paciente no procedía de ninguna zona deficitaria de yodo y mantenía buen rendimiento escolar. Había iniciado el desarrollo puberal a los 9 años y presentó la menarquia a los 11 años, con menstruaciones regulares. En la exploración física, la antropometría era: peso, 65,8 kg (+0,98 DE); y talla, 170,1 cm (+1,21 DE) (Estudio Español, 2010). No presentaba bocio ni exoftalmos y el resto de la exploración era normal, sin defectos de línea media. Estadio V de Tanner. La frecuencia cardíaca era de 92 lpm y la tensión arterial de 118 (+0,49 DE)/58 (-0,82 DE) mmHg.

Se confirmó el hipertiroidismo en una segunda determinación: TSH, <0,08 µU/mL; T<sub>4</sub>L, 1,44 ng/dL; y T<sub>3</sub>L, 5,00 pg/mL. Los anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa fueron negativos, así como los niveles séricos de anticuerpos antirreceptor de TSH (TSI). En la ecografía de cuello se visualizó un nódulo sólido en el lóbulo derecho de 16 × 9 × 11 mm con múltiples imágenes puntiformes sugerentes de microcalcificaciones (TIRADS 4a) (Figura). La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) fue sugestiva de nódulo coloidal sin signos de malignidad (categoría II de Bethesda). Se realizó asimismo gammagrafía con <sup>99</sup>Tc, en la cual se mostraba como un nódulo caliente, anulando la captación del tejido tiroideo circundante, compatible con nódulo tóxico. Progresivamente, la paciente comenzó con temblor distal y nerviosismo, y se instauró tratamiento con carbimazol



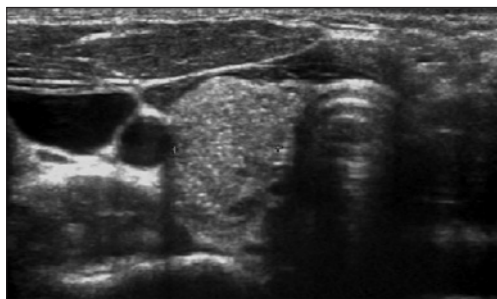


Figura. Nódulo sólido con múltiples imágenes punteadas sugerentes de microcalcificaciones en el lóbulo tiroideo derecho.

(5 mg/24 horas) durante 17 semanas, con disminución progresiva de los signos y síntomas de hipertiroidismo. Una vez conseguido el estado eutiroideo, la paciente fue sometida a radioyodo con  $I^{131}$  en dosis de 15 mCi. En el primer control analítico tras el tratamiento con radioyodo se objetivó un patrón compatible con hipotiroidismo subclínico: TSH, 8,57  $\mu$ U/mL;  $T_4$ L, 1,15 ng/dL; y  $T_3$ L, 3,54 pg/mL. Tres meses después, ante hipotiroidismo franco (TSH: 15,68  $\mu$ U/mL;  $T_4$ L: 0,86 ng/dL; y  $T_3$ L: 3,62 pg/mL), se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina (50  $\mu$ g/día), manteniéndose eutiroidea desde entonces. En los controles sucesivos permanece asintomática, con controles ecográficos normales, sin bocio ni aparición de otros nódulos.

### Conclusiones

Los nódulos tiroideos en la edad pediátrica, además de ser menos frecuentes que en los adultos, tienen un riesgo de malignidad mucho mayor. La ecografía tiroidea es la prueba diagnóstica de elección inicial, dado que da información sobre su forma, tamaño, localización y composición. En relación con el adenoma tóxico, cabe destacar lo inusual de esta entidad en los niños y adolescentes, y, en consecuencia, la falta de guías terapéuticas. Las opciones de tratamiento son la cirugía (hemitiroidectomía o istmectomía), la más utilizada en niños pequeños, y el radioyodo, con las ventajas de su bajo coste y la infrecuencia

de efectos secundarios, pero con el inconveniente de la escasa experiencia en pediatría. Cabe destacar también la alta tasa de hipotiroidismo permanente inducido, como es el caso de nuestra paciente.

## 13

### Bocio de reciente aparición

*Marta Carmona Ruiz Ruiz.*

*I. Hispalense de Pediatría, Sevilla.*

Los cambios en el tamaño y la consistencia del cuello, así como las alteraciones en el ritmo cardíaco, son producidos por distintas patologías que pueden verse en una consulta de endocrinología pediátrica. Presentamos el caso de una niña de 9 años y 4 meses que acude por primera vez a consultas de endocrinología para valoración de un aumento del tamaño del cuello y palpitaciones nocturnas. No hay antecedentes personales destacables. Entre los antecedentes familiares, destaca que tiene una madre con un microprolactinoma y un padre en control por endocrinología por dos nódulos tiroideos catalogados como benignos. Tiene una hermana de 8 años sana.

En la exploración presenta un peso de 31,5 kg (p31) y una talla de 134 cm (p53), presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 lpm y Tanner 1. Se objetiva bocio visible con cuello en normoposición y un temblor fino distal sin otros hallazgos en la exploración.

Dentro de las pruebas complementarias, en el perfil tiroideo, destacan los siguientes parámetros: TSH, 0 mUI/mL;  $T_4$ L, 2,7 ng/dL;  $T_3$ L, 12,4 pg/mL; ac. anti-TG, 67,7 UI/mL; anti-TPO, 377 UI/mL; TSI, 4,99 UI/L; una ecografía tiroidea sugestiva de tiroiditis inespecífica; y una gammagrafía tiroidea.

Con el diagnóstico de sospecha enfermedad de Graves se inicia tratamiento con metimazol

---

y propranolol (las dos primeras semanas) con desaparición de los síntomas y normalización de las hormonas tiroideas aproximadamente al mes y medio del inicio del tratamiento.

Se observa una neutropenia leve en los primeros controles analíticos, que mantiene a lo largo del tratamiento y que se observaba en analíticas previas de la paciente.

A los cuatro años (manteniendo una dosis de 5 mg de metimazol cada 24 horas), y tras comprobar la normalización de TSI, se suspende el tratamiento.

La positividad de ac. anti-TPO y anti-TG ha permanecido durante todo el período, y en el momento del paso a adultos es de 1.300 UI/mL y 88 UI/mL, respectivamente, con el resto de los parámetros de función tiroidea dentro de la normalidad.

El bocio presente en el diagnóstico disminuyó hasta ser visible solo con el cuello en hiperextensión.

A los 15 años se realiza paso a adultos, donde hoy en día continúa eutiroidea, manteniendo la positividad de ac. anti-TPO.

La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más común de hipertiroidismo, y su origen es autoinmune (autoanticuerpos contra el receptor de tirotrópica, que estimulan al receptor, causando la síntesis y la secreción de la hormona tiroidea, que producen el aumento de la glándula). Clínicamente puede expresarse como hipertiroidismo, bocio, oftalmopatía y, ocasionalmente, mixedema pretibial.

Hasta un 10% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune pueden tener positivos estos autoanticuerpos. Nuestra paciente ha mantenido positivos los ac. anti-TPO y anti-TG a lo largo de los años y los primeros han aumentado significativamente, aunque,

hasta ahora, no ha vuelto a presentar sintomatología de hipertiroidismo ni positividad de los anticuerpos contra el receptor de TSH, ni ha desarrollado hipofunción tiroidea, que la situaría en ese 10%.

## 14 Hipertiroidismo neonatal

*Amaia Sánchez Arlegui.*

*Itxaso Rica Etxeberria.*

*Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia.*

### Introducción

La causa más frecuente de hipertiroidismo neonatal es el paso a través de la placenta de anticuerpos frente al receptor de TSH (TSI) en hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune. La producción de anticuerpos TSI puede persistir años después del tratamiento de la enfermedad de Graves con yodo radiactivo o tiroidectomía, y puede llegar a desarrollarse enfermedad tiroidea autoinmune en el feto o en el recién nacido incluso en madres eutiroideas o en tratamiento con levotiroxina en dosis sustitutivas.

La vida media de los anticuerpos TSI maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días, aunque el estímulo tiroideo puede mantenerse durante 3-12 semanas. La remisión completa es frecuente a las 20 semanas y prácticamente total a las 48 semanas.

Un recién nacido con hiperfunción tiroidea puede presentar hipercinesia e irritabilidad, diarrea, escasa ganancia ponderal, vómitos, ictericia, taquicardia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hepatoesplenomegalia, bocio difuso y/o exoftalmos. El comienzo de la clínica puede aparecer a partir de las 48 horas de vida durante los primeros 8-10 días de vida posnatal. El inicio de la sintomatología se debe a la desaparición de los niveles de fármacos antitiroideos que ha recibido la madre durante la gestación y al aumento de la acti-

vidad de 5' monodesyodinasas fisiológicas en la etapa neonatal, que facilita la conversión de  $T_4$  plasmática en  $T_3$ .

Un hipertiroidismo puede tener una importante repercusión clínica en un recién nacido y, por ello, es preciso hacer una exhaustiva valoración clínica, control analítico seriado e inicio de tratamiento precoz en los casos en que sea necesario.

#### Caso clínico

##### Anamnesis

Lactante de 12 días de vida hija de madre con enfermedad de Graves-Basedow, que acude a consultas externas de endocrinología infantil para control analítico y seguimiento clínico tras haberse objetivado hipertiroidismo en la analítica sanguínea practicada a las 48 horas de vida. Toma lactancia materna a demanda. Realiza deposiciones cada dos días de consistencia normal. No asocia clínica compatible con disfunción tiroidea en la anamnesis dirigida.

##### Exploración física

- En el nacimiento: peso, 2.610 g (p3-10; -1,8 DE); longitud, 47 cm (p3-10; -1,7 DE); y PC, 34 cm (p25). BEG. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen: normal. Tránsito intestinal y diuresis: conservados. Exploración neurológica: normal. Saturación de  $O_2$  posductal: 96%.
- A los 12 días de vida: peso, 2.970 g (p10); longitud, 50,5 cm (p25-50); y PC, 35 cm (p25). BEG. Actividad espontánea normal. Reflejos del recién nacido normales. Fontanela anterior de 2 × 2 cm de diámetro, normotensa. Coloración e hidratación normales. Auscultación cardíaca: frecuencia cardíaca de 130 lpm, rítmico, sin soplos audibles. Auscultación pulmonar normal. Palpación abdominal normal. Prepuberal. Sin bocio. Llanto consolable. Resto normal.
- A los 2,5 meses de vida: peso, 4.400 g (p3-10); longitud, 55,5 cm (p25-50); y

PC, 38 cm (p10-25). BEG. Auscultación cardíaca: frecuencia cardíaca de 120 lpm, normal. Resto sin cambios.

##### Antecedentes reseñables

- Antecedentes personales  
Recién nacida a término de 40 semanas de edad gestacional. Peso bajo al nacimiento: 2.610 g (p3-10; -1,8 DE); longitud, 47 cm (p3-10; -1,7 DE); y PC, 34 cm (p25). Embarazo controlado normo-evolutivo. Parto eutócico. Sin factores de riesgo infeccioso.
- Antecedentes familiares:  
Madre: diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow hace 12 años. Recibió tratamiento con yodo radioactivo hace dos años. Actualmente, hipotiroidismo en tratamiento con Eutirox 125 µg/día. Menarquía a los 14 años y medio. No hay estudio de anticuerpos anti-TSI en los últimos años.  
Padre: sin antecedentes relevantes para este proceso.  
No tiene hermanos.

##### Exploraciones complementarias

Se muestran los valores de los parámetros tiroideos en las sucesivas analíticas sanguíneas realizadas en la tabla adjunta (Tabla ).

##### Evolución clínica

La paciente es valorada en consulta de endocrinología infantil durante tres meses. Presenta una evolución clínica adecuada sin datos de hipertiroidismo clínico, salvo una discreta taquicardia inicial y una evolución progresiva de la analítica hacia la normalización. A los 2 meses de vida se objetiva una función tiroidea completamente normal, con autoanticuerpos negativos. A pesar de que inicialmente muestra una analítica con hiperfunción tiroidea, dada la muy escasa repercusión clínica, se decide actitud expectante y finalmente no requiere tratamiento con fármacos antitiroideos.

Tabla. Parámetros analíticos.

Edad	T <sub>3</sub> total (ng/mL)	T <sub>4</sub> libre (ng/dL)	TSH (μU/mL)	Anticuerpos anti-TPO	Anticuerpos antirreceptor de TSH (TSI) (UI/L)
2.º día de vida	3,1	3,1	0,02	Negativos	6
6.º día de vida	2,3	3,5	<0,01		
11.º día de vida	1,7		0,01		
1 mes y medio	1,9	1,5	0,03		
2 meses	2,5	1,3	2,26		Negativos
Valores normales: T <sub>3</sub> total: 1,2-2,9 ng/mL; T <sub>4</sub> libre: 0,8-1,8 ng/dL; TSH: 0,5-4,4 μU/mL; anticuerpos anti-TPO: 0-0,55 UI/L.					

Se le da de alta a los 3 meses de vida y se recomienda seguimiento pediátrico habitual en atención primaria. Actualmente la niña tiene 9 años y 8 meses, no ha presentado clínica de hipertiroidismo y presenta un adecuado desarrollo pondoestatural.

#### Conclusiones/comentarios finales

Queremos destacar que no siempre es necesario el inicio de fármacos antitiroideos en recién nacidos con hipertiroidismo analítico. Sí es imprescindible hacer un seguimiento clínico y analítico muy estrecho durante los primeros meses de vida para valorar la necesidad o no del inicio de la terapia. No debemos olvidar que la existencia de anticuerpos maternos estimulantes de la tiroides en el recién nacido es temporal y los posibles efectos adversos derivados de la medicación.

## 15

### Perfil tiroideo al límite de la normalidad. ¿Qué debemos considerar?

*Alba García Bermejo.*

*Soraya Muñoz Pérez.*

*Laura Buceta Cuellar.*

*Noelía Álvarez Gil.*

*HU Torrejón de Ardoz, Madrid.*

#### Introducción

La resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es un grupo de trastornos genéticos que

condicionan la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. La forma más frecuente se debe a alteraciones en el receptor nuclear de triyodotironina (T<sub>3</sub>). Otros menos frecuentes corresponden a alteraciones en el transporte celular de tiroxina (T<sub>4</sub>) y T<sub>3</sub>, y en la conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> mediada por desyodasas.

En la mayoría de los casos, la RHT se debe a mutaciones autosómicas dominantes en el gen del receptor nuclear de T<sub>3</sub> y se estima una incidencia de 1/50.000 recién nacidos. El perfil bioquímico es muy característico: niveles elevados de hormonas circulantes T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libres, y tirotropina (TSH) no suprimida. El cuadro clínico es muy variable, y pueden coexistir síntomas de hipo- e hipertiroidismo en el mismo paciente, si bien muchos permanecen asintomáticos.

#### Descripción del caso

Presentamos el caso de un paciente en seguimiento en consultas desde los 8 años, cuando fue derivado desde atención primaria por pubarquia y olor apocrino. Se realiza analítica con perfil hormonal en la que destaca una TSH normal y una T<sub>4</sub>L en el límite alto de la normalidad, con el resto de los parámetros normales. Durante el seguimiento se constata en varias ocasiones este valor (T<sub>3</sub> también inapropiadamente elevada). Se realiza ecografía tiroidea con resultado normal. El paciente

---

permanece asintomático en todo momento, sin signos de hipo- o hipertiroidismo.

En las sucesivas consultas se pregunta acerca de antecedentes familiares, sobre todo a nivel de alteraciones tiroideas. La madre, la tía y la abuela del paciente tienen un perfil de hormonas tiroideas similar y están siendo seguidas por este motivo en endocrinología de adultos (ellas sí han recibido tratamiento farmacológico). Nos ponemos en contacto con los compañeros de adultos y, dado el perfil tiroideo familiar, se solicita estudio genético. Hasta la fecha se ha recibido el estudio genético de la tía materna. Se han estudiado los genes *ALB*, *SECISBP2*, *SLC16A2*, *THRA*, *THRB*, *TSHR* y *TTR*, y se ha encontrado una variante en el gen *ALB* (ARg 242His) (NM-000477.7:C.725> aP. , exón 7 [de 15]). Estamos pendientes de recibir el estudio de la abuela y el de nuestro paciente.

#### Conclusión

El diagnóstico de esta entidad se apoya en el perfil hormonal y es necesaria la exclusión de otras posibles causas. En muchas ocasiones, la sintomatología tan variada que puede producir hace que los pacientes se vean sometidos a tratamientos inefectivos, incluso cirugía.

El diagnóstico definitivo nos lo va a dar el estudio genético. La secuenciación del gen *THRB* permite detectar la mutación responsable. Hay que tener en consideración que hasta en un 15% de los casos no vamos a encontrar ninguna mutación, por lo que un estudio negativo no descarta la resistencia.

La mayoría de los pacientes no van a precisar tratamiento, pues se mantienen en situación de eutiroidismo compensado y no hay que intentar normalizar las cifras hormonales. En caso de bocios grandes, puede resultar útil el tratamiento con  $T_3$  con altas dosis. La taquicardia puede tratarse con  $\beta$ -bloqueantes.

Para finalizar, hay que destacar la importancia del diagnóstico en este tipo de pacientes. Ello va a permitir una adecuada interpretación de las pruebas analíticas en los familiares, así como evitar tratamientos innecesarios con la consiguiente yatrogenia.

## 16

### Tratamiento conservador frente a tratamiento invasivo en la enfermedad de Graves-Basedow

Ana Belén Suárez Lascano.

Enrique Palomo Atance.

Elena Martín Campagne.

María José Ballester Herrera.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

#### Introducción

El hipertiroidismo (HT) se caracteriza por un exceso en la síntesis y producción de hormonas tiroideas, mientras que la tirotoxicosis se define como las manifestaciones clínicas secundarias a este aumento de hormonas; es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica que aumentado su incidencia con la edad (pico máximo entre los 11 y los 15 años), y presenta predominio en las niñas (5:1).

La causa más frecuente de HT en la infancia es la enfermedad de Graves-Basedow (EGB) (el 90% de los casos), está presente un aumento en la producción de hormonas tiroideas por la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSH-Rab o TSI), se asocian factores genéticos (el 60%, antecedentes familiares de patología tiroidea autoinmune HLA B8 y DR3) y factores ambientales (estrés, estrógenos o infecciones), las TSI son predominantemente IgG1 y, al unirse al dominio extracelular del receptor de TSH, provocan un efecto estimulante del folículo tiroideo, lo que da como resultado un aumento en la producción de hormonas tiroi-

deas e hipertrofia/hiperplasia de los folículos tiroideos.

El diagnóstico de sospecha es clínico, apoyado por los análisis de laboratorio y por pruebas de imagen (ecografía tiroidea). El tratamiento, si se precisa, será sintomático (tirotóxicosis), seguido de un fármaco anti-tiroideo, y en algunos casos precisará tratamiento definitivo con cirugía.

Presentamos un caso de EGB con evolución favorable.

#### Caso clínico

Niña de 6 años sin antecedentes de interés derivada por su pediatra para valoración por clínica compatible con tirotóxicosis. La madre refería notarla con astenia marcada, palpitaciones ocasionales, sudoración, aumento del apetito y dolor ocular, y además notar exoftalmos progresivo y aparición de una masa en el cuello. En analítica realizada por su pediatra se evidencia hipertiroidismo con patrón primario (TSH < 0,01  $\mu$ U/mL y  $T_4$  libre: 6,47 ng/dL).

En la exploración física inicial (Figura) se evidencia taquicardia sinusal (frecuencia cardíaca: 160 lpm), bocio visible y palpable (grado 2), sin nódulos asociados, exoftalmos llamativo, temblor distal fino, piel y mucosas normales. En la auscultación cardíaca se evidencia taquicardia, rítmica y soplo sistólico I-II/VI. El resto del examen físico es normal.

Se realiza analítica en la que se evidencia hemograma y bioquímica general normales. GOT: 30 UI/L; GPT: 20 UI/L; TSH < 0,01  $\mu$ U/mL;  $T_4$  libre: 2,71 ng/dL;  $T_3$  libre: 12,8 pg/mL; anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales: negativos; y TSI: positivos (16,9 mU/mL). Se inicia tratamiento con propranolol y tiamazol (metimazol), que precisa controles estrechos; hay mejoría progresiva de la sintomatología, con disminución del bocio, lo que permite disminuir progresivamente los anti-tiroideos (dosis máxima: 0,32 mg/kg/día). Pre-

senta analítica con función tiroidea estable. Valorada además por cirugía pediátrica y ante la mejoría con tratamiento médico, se decide mantener una actitud expectante.

Se completa el estudio con ecografía tiroidea: glándula tiroidea aumentada de tamaño y de ecogenicidad marcadamente heterogénea sin que se visualicen imágenes nodulares sólidas ni quísticas compatibles con tiroiditis. RM de la órbita: sin hallazgos radiológicos significativos.

#### Conclusiones

La importancia de nuestro caso es revisar las opciones de tratamiento y el seguimiento ante un caso de EGB, el cual puede presentar una adecuada respuesta al tratamiento conservador o, por el contrario, precisar tratamiento invasivo.

Es importante destacar que el primer escalón de tratamiento será, en caso de ser necesario, paliar la sintomatología secundaria a la tirotóxicosis, seguido de anti-tiroideos si se confirma la hiperfunción tiroidea persistente. El anti-tiroideo de elección es el carbimazol o el metimazol. Es importante tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento solicitar hemograma (leucocitos totales y fórmula leucocitaria) y perfil hepático (bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas) por el riesgo de agranulocitosis y afectación hepática. El fármaco de segunda elección es el propiltiouracilo (PTU).

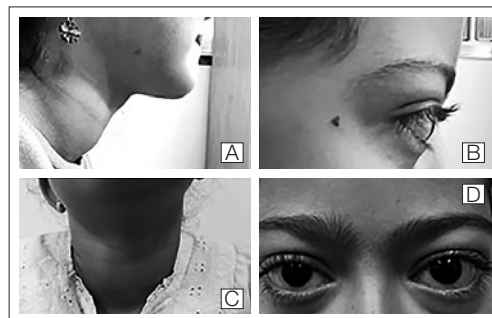


Figura. Evolución de la EGB: A y B en el momento del diagnóstico. C y D tras ocho meses de tratamiento.

Se puede ir modificando la dosis según la necesidad del paciente para mantener una adecuada función tiroidea. Se debe recordar que, aunque la  $T_4$  y la  $T_3$  se normalicen, la TSH puede tardar más tiempo en normalizarse, sin que esto indique fallo en el tratamiento.

Otra opción terapéutica es el radioyodo (no en <5 años), cuyas indicaciones son:

- Ineficacia de los fármacos antitiroideos para una remisión permanente.
- Dosis elevadas de metimazol: >30 mg/12 horas.
- Efectos secundarios graves (hipersensibilidad grave o agranulocitosis).
- Olvidos frecuentes.

La tiroidectomía es el tratamiento definitivo. Estará indicado si:

- El bocio es muy grande (>80 g).
- Tratamiento de segunda línea en menores de 5 años o embarazadas.
- Sugerido entre los 5 y los 10 años.
- Tirotoxicosis muy grave con oftalmopatía importante.
- Fallo del tratamiento con radioyodo.

Los pacientes requieren un seguimiento estrecho, iniciando con paliar la sintomatología causada por la tirotoxicosis y buscando llegar a una función tiroidea normal. Siempre hay que tener en cuenta las necesidades del paciente y es necesario, además, en muchos casos, un abordaje multidisciplinar.

## 17

### Crisis tirotóxica en el inicio de la enfermedad de Graves

*Céline Franco Koehrlen.*

*Paula Casano Sancho.*

*Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

#### Introducción

La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea hace referencia a un estado de hipertiroidismo gra-

ve, que suele ocurrir en el contexto de un hipertiroidismo no controlado o no diagnosticado previamente. Los casos en pediatría son excepcionales.

Entre los factores desencadenantes están: mal cumplimiento del tratamiento, cirugía tiroidea, tras ablación tiroidea con  $I^{131}$ , exposición a exceso de yodo, ingesta de levotiroxina (ya sea voluntaria o accidental) e infección intercurrente, entre otros.

El diagnóstico de la crisis tirotóxica es clínico, ya que los niveles de hormonas tiroideas no nos permiten diferenciarlo. Es una emergencia médica, por lo que se deberá iniciar el tratamiento ante una alta sospecha, sobre todo en pacientes con patología tiroidea conocida con clínica de descompensación grave.

#### Descripción del caso clínico

Paciente de 3 años de sexo femenino. Acude al servicio de urgencias por crisis convulsivas y presencia de fiebre de 24 horas de evolución.

Antecedentes perinatales: paciente adoptada desde el mes de vida. Recién nacida a término con peso adecuado para la edad gestacional.

*Exploración física* (Figura 1): en su ingreso, sus signos vitales reflejan taquicardia de 150 latidos por minuto, fiebre de difícil control > 39 °C y tensión arterial > p95 para su edad (primera medición de 192/65 mmHg).

En la exploración física, la paciente presenta escala de coma de Glasgow de 11 puntos, datos clínicos de deshidratación moderada, piel con hiperemia generalizada y hepatomegalia ligera. Manchas café con leche en la frente, el abdomen y el brazo izquierdo referidas desde el nacimiento.

Ante sospecha de shock séptico, se mantiene en monitorización continua en urgencias,



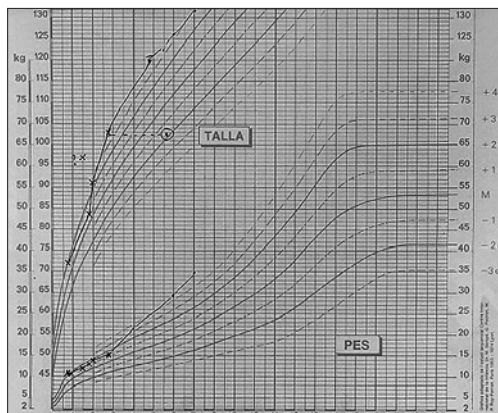


Figura 1.

con empleo de fluidoterapia y antitérmicos, y se cursan analítica y hemocultivos.

Tras 6 horas de evolución, se obtiene control de la fiebre; sin embargo, persiste con taquicardia de 150 latidos por minuto.

Se interconsulta al servicio de cardiología pediátrica. Se realiza electrocardiograma, y se encuentra taquicardia sinusal sin fibrilación auricular y ecocardiograma de características normales.

Presenta nueva crisis convulsiva e ingresa a la UCI-P.

Ante la persistencia de la clínica con asociación de tríada (hiperdinamia cardiovascular, hipertermia y alteración del estado mental), se solicita estudio con hormonas tiroideas y se realiza tratamiento de soporte (Tabla I).

Tabla I. Perfil tiroideo en el diagnóstico.

	Unidades	Valor en el diagnóstico	Valores de referencia
<b>T<sub>4</sub>L</b>	pmol/L	77	9-25
<b>T<sub>3</sub></b>	Nmol/L	7	0,63-3,9
<b>TSH</b>	mU/L	0,029	0,7-6,6
<b>Anticuerpos anti-receptor TSH (TRAbs)</b>	U/L	>135	<9

**Exploraciones complementarias:** se realiza estudio de hormonas tiroideas y catecolaminas en la sangre y en la orina, las cuales son normales.

- Hemograma: leucocitos, 8.900; y forma leucocitaria, normal. Serie roja: HTO, 32%; VCM, 70%; y plaquetas, 412.000. Glucosa, 106 mg/dL. Creatinina, 0,33 mg/dL. Urea, 23 mg/dL. Proteína C reactiva, 8,2 mg/L. Na, 132 mmol/L; K, 4 mmol/L; y Ca ionizado, 0,99 mmol/L. AST, 92 U/L; y ALT, 125 U/L. Cortisol, 12 µg/dL. Hemocultivo: negativo.
- Ecografía de tiroides: bocio difuso heterogéneo, sin lesiones nodulares.
- Radiografía de tórax: sin evidencia de infiltrados.
- Se realiza revisión oftalmológica, que describe orbitopatía distiroidea, y se inicia tratamiento tóxico.
- La escala de escala de Burch y Wartofsky suma una puntuación de 75 ( $\geq 45$  puntos, altamente sugestiva de tormenta tiroidea).
- Tormenta tiroidea definida (TS1) por criterios diagnósticos para tormenta tiroidea de la Asociación Japonesa de Tiroides.

**Tratamiento:** se inicia tratamiento específico de crisis tirotóxica, y soporte vital hemodinámico y respiratorio. Se administra medicación antitiroidea con propiltiouracilo a 15 mg/kg/día cada 6 horas por sonda nasogástrica (su uso se encuentra restringido desde 2011 por la FDA, dado el riesgo de hepatotoxicidad gra-



ve en niños y adultos. En el caso de tormenta tiroidea y por un corto período tiempo, puede ser de elección, dado que tiene beneficio añadido de inhibir la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ ; posteriormente, cuando el paciente se encuentra estable, puede valorarse cambiar a metamizol).

Se administra también solución Lugol al 15% a 25 mg/dosis de yodo cada 8 horas por vía oral una hora después del propiltiouracilo para evitar su organificación.

Se indica tratamiento bloqueador de los efectos periféricos de las hormonas tiroideas con propranolol a 0.025 mg/kg/dosis endovenoso. Ante la dificultad de controlar la crisis hipertensiva, se agrega al manejo nifedipino. Se administra dexametasona a 0,15 mg/kg/dosis vía endovenosa.

*Evolución:* la paciente evoluciona de forma favorable en la UCI-P y responde adecuadamente al tratamiento con normalización del estado de alerta y mejoría de las constantes vitales en 48 horas.

A las dos semanas del inicio se suspendieron los corticoides. Ante el mantenimiento de la estabilidad, se le da de alta con control posterior en consultas externas por su enfermedad de Graves (Figura 2 y Tabla II).

Se revalora su curva de crecimiento y se observa que presenta una aceleración del crecimiento de meses de evolución y edad ósea avanzada un año (Figura 3); la familia no referiría otra sintomatología asociada que hubiera pasado desapercibida.

### Conclusiones

No hay criterios universalmente aceptados para diagnosticar una crisis tirotóxica, y su sospecha se basa en la clínica, la exploración física y la existencia de un factor predisponente asociado.

El diagnóstico temprano es de vital importancia, dado que, sin el tratamiento específico, una crisis tirotóxica puede presentar una alta mortalidad, entre un 10 y un 30%.

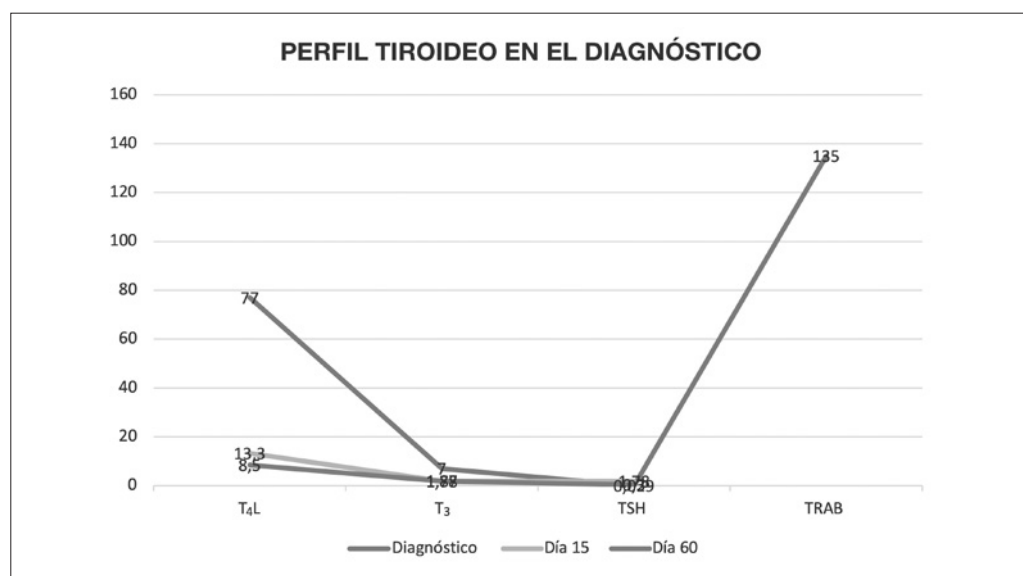


Figura 2. Perfil tiroideo en el diagnóstico, a los 15 y a los 60 días de evolución.

Tabla II. Perfil tiroideo en el diagnóstico, a los 15 y a los 60 días de evolución.

	Unidades utilizadas	En el diagnóstico	A los 15 días	A los 60 días	Valores de referencia
<b>T<sub>4</sub>L (pmol/L)</b>	Pmol/L	77	13,3	8,5	9-25
<b>T<sub>3</sub> (nmol/L)</b>	Nmol/L	7	1,87	1,78	0,63-3,9
<b>TSH (mU/L)</b>	mU/L	0,029	0,013	0,30	0,7-6,6
<b>TRAb U/L</b>	U/L	>135			<9

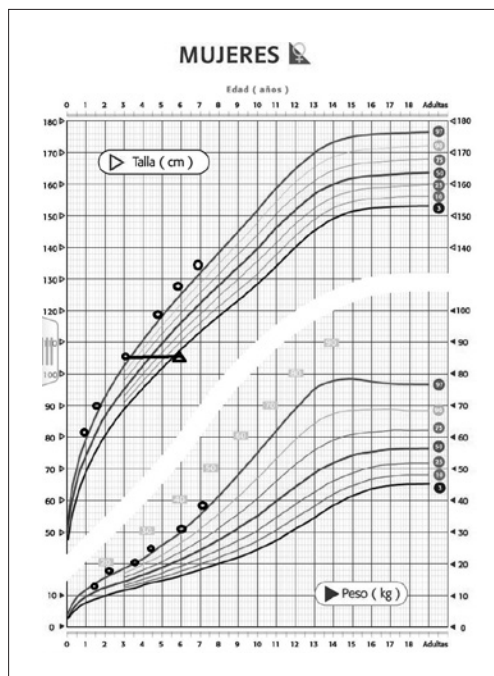


Figura 3.

## 18 Abordaje diagnóstico y terapéutico de carcinoma piliar de tiroides de alto riesgo en población pediátrica: a propósito de un caso

Eduardo Enrique Martínez Rodríguez.  
Atilano Carcavilla Urquí.  
Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata.  
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Paciente de 12 años y 3 meses derivada por cuadro clínico de tres semanas de evolución

consistente en aparición de bultoma no doloroso a nivel cervical derecho. No referían antecedente de cuadro infeccioso reciente o concomitante.

Se realiza ecografía cervical en donde se evidencia una lesión de 20 × 32 mm, con bordes mal definidos y microcalcificaciones en el lóbulo tiroideo derecho. A nivel de la estación ganglionar Va se observan dos adenopatías de unos 18 mm con pérdida del hilio graso, engrosamiento cortical asimétrico y microcalcificaciones. Adicionalmente se objetivan seis adenopatías de características similares, pero de menor tamaño, en las estaciones ganglionares cervicales IIa y IV derechas, y Ib, III y IV izquierdas. Ante estos hallazgos se decide la realización de una PAAF de la lesión tiroidea y de dos adenopatías cervicales, una derecha y otra izquierda, todas ellas sugestivas de carcinoma papilar de tiroides, Bethesda VI.

En el análisis inicial se observa función tiroidea normal, tiroglobulina elevada de 464 ng/mL, PTH normal (67,5 pg/mL) y vitamina D de 16 ng/mL, por lo que se le da una dosis de 25.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> y se deja tratamiento con 2.000 UI/día.

A las dos semanas se realiza tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central y de cadenas laterales bilaterales. Se inicia tratamiento con levotiroxina 100 µg/día, que posteriormente se aumenta de manera progresiva en la consulta hasta 125 µg/día para conseguir una TSH < 0,1 mUI/mL.

Se realiza PTH prequirúrgica de 68 pg/mL con control posquirúrgico, en el cual es indetectable. En las primeras 24 horas presenta hipocalcemia sintomática, que precisa tratamiento con perfusión de gluconato cálcico intravenoso, calcitriol intravenoso y carbonato cálcico oral. Adicionalmente presenta hipomagnesemia, que precisa tratamiento intravenoso inicial y posteriormente oral.

En la anatomía patológica de la pieza quirúrgica se identifican tres glándulas paratiroides y en la glándula tiroidea se evidencia carcinoma papilar clásico de tiroides bilateral con afectación multifocal de ambos lóbulos, extensión extratiroidea microscópica multifocal e invasión linfovascular. En cuanto a los vaciamientos ganglionares, se evidencia metástasis de carcinoma papilar de tiroides:

- Cadenas cervicales derechas: 14 de 45 ganglios afectados, tres de ellos con extensión extranodal.
- Vaciamiento central: nueve de nueve ganglios afectados, cuatro de ellos con extensión extranodal.
- Cadenas cervicales izquierdas: 22 de 41 ganglios afectados, cinco de ellos con extensión extranodal.

Ante los hallazgos mencionados, se decide ampliar el estudio de extensión con RM cervical y torácica, en las que se observa imagen de adenopatía sospechosa en la región prevertebral izquierda, a la altura de C1. A los dos meses de la cirugía se decide realizar un rastreo corporal total con  $I^{123}$  para aclarar la naturaleza de la lesión vista en la RM y para programar la dosis radioablativa de yodo, y en dicho rastreo se evidencia foco hipercaptante mediastínico y micronódulos pulmonares bilaterales, con tiroglobulina estimulada de 943 ng/mL.

Tras completar el estudio de extensión de la paciente, se considera que presenta un estadio T4aN1bM1 según TNM y nivel de ATA de riesgo alto (III), por lo que se decide de mane-

ra conjunta realizar radioablación con  $I^{131}$  con dosis de 150 mCi a las cuatro semanas del rastreo inicial. Los resultados del rastreo postablación son superponibles a los del rastreo previo.

Posteriormente, la paciente continúa seguimiento en la consulta. En el último control a los seis meses de la radioablación, acude con ecografía de control en la que no se evidencian adenopatías sugestivas de malignidad, y analítica con TSH, 0,05 mUI/mL;  $T_4L$ , 1,49 ng/dL; tiroglobulina, 32,3 ng/mL; y anticuerpos antitiroglobulina, negativos. La paciente persiste con PTH indetectable y necesidad de tratamiento con calcitriol, carbonato cálcico y vitamina  $D_3$ .

## 19

### Alternativas terapéuticas en el hipertiroidismo

*Paloma Ferreira-Mazón García-Plata.*

*Eduardo Enrique Martínez Rodríguez.*

*Atilano Carcavilla Urquí.*

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

Se presenta un caso de hipertiroidismo en una niña de 14 años portadora de trasplante pulmonar desde febrero de 2023, que precisó retrasplante en marzo de 2023 por fallo del injerto. El trasplante se realizó por hipertensión pulmonar grave secundaria a prematuridad. Como complicaciones postrasplante presenta fallo hepático por colangitis isquémica, insuficiencia renal terminal en situación de hemodiálisis y aplasia medular. Además, es portadora de traqueostomía por insuficiencia respiratoria crónica, dependiente de ventilación mecánica.

Recibe corticoterapia en dosis suprafisiológica desde hace más de seis meses. Presenta una diabetes secundaria a la corticoterapia prolongada, en tratamiento con insulino-terapia, que oscila entre perfusión de insulina y

pauta basal-bolo según la situación clínica de la paciente. Asocia hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia multifactoriales e hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, y déficit de vitamina D. Presentó una alteración transitoria de la función tiroidea catalogada de síndrome de eutiroideo enfermo, sin necesidad de tratamiento con hormona tiroidea y resuelto posteriormente.

La paciente permanece ingresada en la unidad de cuidados intensivos pediátricos por los antecedentes descritos previamente. Se le realiza analítica por empeoramiento clínico, y se objetiva un hipertiroidismo primario (TSH,  $<0,01$  mUI/L; y  $T_4$ , 3,18 ng/dL) sin síntomas de tirotoxicosis asociados. Presenta, en la analítica realizada hace tres meses, un perfil tiroideo normal. Se repite el perfil tiroideo, que confirma hipertiroidismo (TSH,  $<0,01$  mUI/L;  $T_4$ , 5,53 ng/dL; y  $T_3$ , 9,61 pg/mL) (Figura). Se completa estudio con autoinmunidad, y presenta anticuerpos anti-TSI

negativos y anticuerpos antiperoxidasa de 74,9 UI/mL; ecografía tiroidea que no muestra alteraciones; y una tiroglobulina de 11,8 ng/mL. No se extrae yoduria por dificultad para la determinación, debido a situación de hemodiálisis, ni se realiza gammagrafía tiroidea por inestabilidad clínica de la paciente. Se descarta *estruma ovarii* en la ecografía abdominal reciente.

Revisando una posible exposición a contrastes yodados, se le había realizado a la paciente una TAC abdominal con contraste hacía seis semanas. No ha recibido tratamiento recientemente con amiodarona.

Ante un hipertiroidismo de causa no autoinmune y probablemente secundario a exposición a contrastes yodados, se valoran diversas alternativas terapéuticas. No se contempla tratamiento con fármacos anti-tiroideos (propiltiouracilo metimazol/carbimazol) por contraindicación ante la insuficiencia

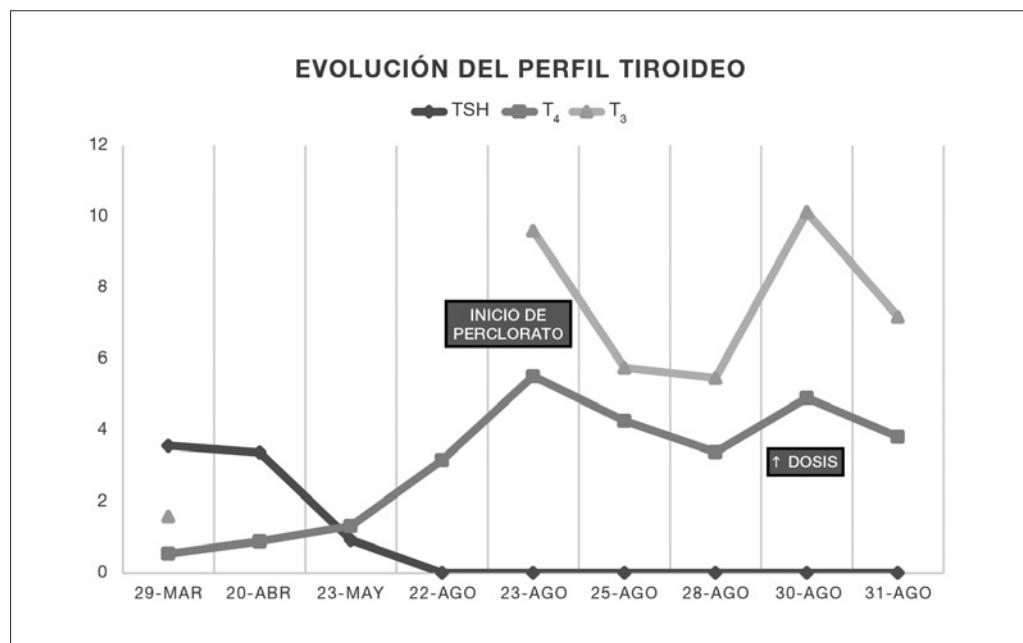


Figura. Evolución del perfil tiroideo.

hepática y la aplasia medular de la paciente. Se valora el tratamiento con Lugol, que se desestima ante la sospecha etiológica y por su propio mecanismo de acción. Se contempla la posibilidad de tratamiento con perclorato, ya que es un fármaco que bloquea la captación de yodo por parte de las células foliculares tiroideas y no están descritas contraindicaciones. Se inicia tratamiento con perclorato sódico en solución con una dosis de 150 mg cada 8 horas (la mitad de la dosis de la utilizada en pacientes adultos). Asimismo, se duplica la dosis de corticoides (de 140 a 280 mg/m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona) como terapia coadyuvante al inhibir la liberación de hormonas tiroideas y la conversión periférica de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>.

Tras el inicio de tratamiento con perclorato, la paciente presenta mejoría analítica inicial, con valores de T<sub>4</sub> de 3,4 ng/dL y de T<sub>3</sub> de 5,48 pg/mL al quinto día de tratamiento. Presenta repunte de la T<sub>4</sub> hasta 4,92 ng/dL y de la T<sub>3</sub> hasta 10,13 pg/mL el séptimo día de tratamiento, por lo que se aumenta la dosis de perclorato hasta 225 mg cada 8 horas. En el momento actual, octavo día de tratamiento, presenta T<sub>4</sub> de 3,83 ng/dL y T<sub>3</sub> de 7,2 pg/mL, con TSH que persiste inhibida. Está pendiente de finalizar el tratamiento para poder valorar el efecto definitivo. Hasta el momento no presenta efectos secundarios.

El tratamiento con perclorato en el hipertiroidismo inducido por yodo parece resultar eficaz para disminuir los niveles de hormona tiroidea al bloquear la captación de yodo a nivel celular. Se considera una alternativa terapéutica en los casos en los que los fármacos antitiroideos estén contraindicados. Son necesarios más estudios para establecer la dosis efectiva en pacientes pediátricos.

## 20

### Bultoma en el cuello: ¿adenopatía, tuberculosis o algo más?

Ana Abenza Lasso De La Vega<sup>1</sup>.

Marta Ruiz Sánchez<sup>1</sup>.

Marta Ferrer Lozano<sup>2</sup>.

Antonio De Arriba Muñoz<sup>2</sup>.

Marta Vara<sup>2</sup>.

José Ignacio Labarta Aizpur<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General de Elda, Elda, Alicante; <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Niña de 13 años, valorada en su centro de salud por la aparición de un bultoma a nivel cervical anterior de tres semanas de evolución. Desde su aparición no impresiona de aumento de tamaño, no doloroso. No hay síntomas de disfagia o disfonía. No hay fiebre, astenia, pérdida de peso, cuadro catarral ni otra clínica asociada. En la exploración física destaca un bultoma a nivel cervical anterior derecho de 2 × 2 cm, no doloroso en la palpación, que impresiona de adenopatía cervical sin otros hallazgos de interés en la exploración física. Ante la sospecha de adenopatía cervical, se inicia tratamiento con antibioterapia empírica con amoxicilina-ácido clavulánico, sin mejoría. Se completa estudio con analítica sanguínea y serología, con resultado normal, y se coloca Mantoux objetivando induración de 10 mm, motivo por el que la derivan a urgencias de pediatría para completar el estudio. No hay tosedores habituales en la familia. No existe contacto con personas con tuberculosis conocidas. No hay otros antecedentes familiares ni personales de interés.

A su llegada a urgencias, ante posible tuberculosis (TBC), se realiza una radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. Se decide ampliar el estudio con ecografía de cuello, en la que se objetiva lesión compatible con nódulo que depende del lóbulo tiroideo derecho, por lo que se decide su ingreso para completar el estudio.

En la ecografía se describe el nódulo de contorno irregular de 35 × 25 mm heterogéneo con componente anecoico y una parte sólida de ecoestructura heterogénea, hipoecoica y con imágenes ecógenas en su interior. Vascularización central. Algunas adenopatías laterocervicales de aspecto inespecífico.

Ante datos sugestivos de TBC, se completa el estudio con quantiferón, que es positivo, y se recogen muestras de esputo con resultado negativo. Se inicia tratamiento de infección tuberculosa, que se mantiene hasta el momento actual.

Dados los signos ecográficos de malignidad, se realiza una PAAF y la muestra es compatible con carcinoma papilar diferenciado de tiroides. En el estudio analítico presenta función tiroidea normal con tiroglobulina aumentada (47,5 ng/mL [VN: 1,5-35]), PTH, calcio y fósforo normales. Se completa el estudio de imagen con TAC cervicotorácica (Figura) y se programa tiroidectomía total con éxito. Antes de la realización de la tiroidectomía se inicia tratamiento con coledalciferol. Se realiza un estudio de riesgo de hipoparatiroidismo, y se inicia tratamiento con calcio oral y se mantiene la vitamina D. Posteriormente, los controles analíticos no tienen alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. Se inicia también tratamiento con levotiroxina oral, y actual-

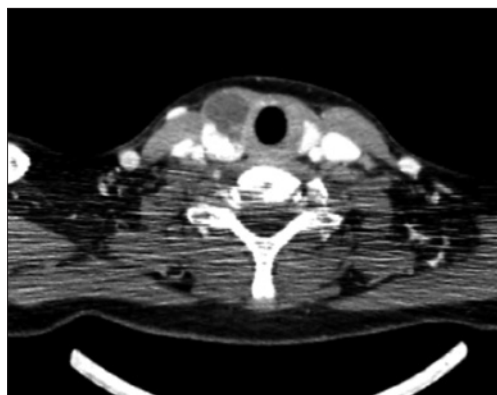


Figura.

mente se ajusta la dosis óptima. En analíticas seriadas destaca la persistencia de tiroglobulina elevada (25,58 en el último control).

En el estudio anatomopatológico se confirma el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides con metástasis en el ganglio linfático pretiroideo extraído sin evidencia de extensión extraganglionar, estadiaje pT2 pN1 M0 (estadio I). Pendiente de completar estudio de rastreo con I<sup>123</sup>.

Se realiza un estudio genético con secuenciación masiva (exoma clínico) de los genes *AKT1*, *PIK3CA* y *PTEN*, asociados al desarrollo de síndrome de Cowden, pero no se hallan variantes patógenas.

## 21

### Enfermedad de Graves con predominio de T<sub>3</sub> y difícil control en un paciente pediátrico

*Julia Araújo de Castro.*

*María José Romero Egea.*

*José María Martos Tello.*

*M. Aránzazu Escribano Muñoz.*

*Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

#### Introducción

La enfermedad de Graves-Basedow (EG) es la primera causa de hipertiroidismo en la infancia. Se define como el aumento en la producción de hormonas tiroideas secundario a la presencia y acción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH. No existe un tratamiento que corrija la alteración autoinmune, por lo que el objetivo es disminuir el exceso de producción de hormona tiroidea. Las opciones actuales son: medicación antitiroidea, tratamiento con radioyodo (I<sup>131</sup>) y tiroidectomía total o parcial. Existe una forma de EG, la EG con predominio de T<sub>3</sub>, que se puede presentar durante parte del tratamiento y seguimiento.

### Caso clínico (Tabla)

Escolar de 10 años remitida a endocrinología pediátrica por taquicardia de un mes de evolución y bocio de dos semanas. Pérdida de peso de 3 kg. Sin otra sintomatología.

Antecedentes familiares: padre, EG tratada durante siete meses con negativización de los anticuerpos. Recidiva actual. Bisabuela paterna, hipertiroidismo a los 30 años.

Sin antecedentes personales de interés.

Exploración física: peso, 27,6 kg (p10); y talla, 144,8 cm (p75). BEG. Mínimo exoftalmos. Bocio voluminoso reconocido a distancia (grado 3). Auscultación cardíaca: taquicardia. Genitourinaria: S1, P1 y A1. Neurológica: temblor fino leve. Sin lesiones en la piel.

#### Exploraciones complementarias:

- Perfil tiroideo: TSH,  $<0,01 \mu\text{UI/mL}$ ;  $T_4\text{L}$ , 4,38 ng/dL;  $T_3\text{L}$ , 19,92 pg/mL; Ac anti-peroxidasa, 194 UI/mL; Ac antitiroglobulina, 73,7 UI/mL; y TSI, 20 UI/L.
- Ecografía tiroidea: glándula aumentada de tamaño (20-30%) con ecoestructura mixta (hipoecógena) difusa sin imagen nodular o quística, con aumento difuso de la vascularización.

Se diagnostica hipertiroidismo autoinmune, y se inicia tratamiento con metimazol 0,7 mg/kg/día y con propranolol 0,35 mg/kg/dosis.

Desde la primera visita ha presentado un bocio de gran tamaño que se ha mantenido estable sin nódulos ni lesiones quísticas y leve exoftalmos en seguimiento por oftalmología. Inicialmente, hay una adecuada respuesta con descenso de las cifras de  $T_4\text{L}$  y  $T_3\text{L}$  y mejoría clínica, y se suspende el propranolol sin incidencias. Tras alcanzar un estado eutiroideo, se disminuye progresivamente la dosis de metimazol hasta una dosis de mantenimiento de 0,2 mg/kg/día, asociando levotiroxina ante el estado hipotiroideo. En la

siguiente revisión, presenta nuevo estado hipertiroides y reaparición de los síntomas, por lo que se suspende la levotiroxina y se aumenta la dosis de metimazol. Posteriormente es difícil el control de la enfermedad con antitiroideos y precisa un aumento de la dosis en varias ocasiones, con reactivación de la enfermedad en agosto de 2015, noviembre de 2015, mayo de 2016 y diciembre de 2016. Como único efecto secundario del tratamiento antitiroideo presenta un leve aumento de las transaminasas transitorio.

Ante el difícil control de la enfermedad con antitiroideos, se indica tratamiento de segunda línea, en este caso cirugía, ante el tamaño grande del bocio, que se retrasa por decisión familiar.

En los últimos meses tiene una mayor dificultad en el control hormonal con antitiroideos, al presentar un perfil hormonal con niveles bajos de TSH, con  $T_4\text{L}$  baja y  $T_3\text{L}$  aumentada por aumento de la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ . Se consigue cierta estabilización con dosis de metimazol de 0,55 mg/kg/día y levotiroxina. Se mantiene asintomática. No se cambia a propiltiouracilo, dados los efectos secundarios más frecuentes y graves.

Se interviene en septiembre de 2017 y se le realiza tiroidectomía total. Se halla gran bocio difuso con gran componente vascular. El nervio recurrente derecho está bifurcado y entrelazado con el lóbulo tiroideo, y precisa reconstrucción de una de las ramas tras la pérdida de señal en la neuroestimulación continua.

Tras la intervención, la calcemia permanece estable y mantiene un adecuado control con levotiroxina. Presenta disfonía transitoria y dolor cervical, y se detecta subluxación de C1-C2, que requiere intervención quirúrgica.

#### Discusión

Existe controversia sobre el tratamiento óptimo en niños y adolescentes, aunque la ma-



Tabla. Evolución cronológica de resultados analíticos, sintomatología y modificación de tratamiento.

Fecha	TSH ( $\mu$ UI/mL)	T <sub>4</sub> libre (ng/mL)	T <sub>3</sub> libre (pg/mL)	TSI	Síntomas	Metimazol (mg/kg/día) <sup>a</sup>	Propanolol
04/05/2015	<0,01	4,38	19,92	20	++	0,7	I
13/05/2015	<0,05	3,4	13,4		+	0,7	
25/05/2015	0,01	1,63	6,32		-	0,53	S
17/06/2015	0,496	0,59	3		-	0,33	
10/07/2015	26,72	0,48	3,84		-	0,2	Eutirox
24/08/2015	<0,01	3,7	20,1		++	0,33	I
14/09/2015	<0,01	2,13	10,35		-	0,33	S
06/10/2015	0,01	1,59	7,42		-	0,33	
23/11/2015	0,01	2,63	10,42	76	+	0,66	I
17/12/2015	0,01	1,56	8,46		-	0,66	S
29/01/2016	0,01	0,84	4,88		-	0,5	
01/03/2016	<0,008	1,4	5,5		-	0,65	
11/04/2016	<0,008	1,87	8		-	0,8	
20/05/2016	<0,008	3,04		11,7		1,1	
20/06/2016	<0,008	1,4	4,8			1,1	
18/07/2016	0,83	0,6				1	
02/08/2016	2,63	0,7		6,7		0,8	
29/08/2016	20,75	0,54	3,3			0,65	
20/09/2016	37,93	0,43	3,7			0,45	
04/10/2016	74,8	0,3				0,3	
28/10/2016	49,4	0,52	4,3	13,9		0,2	
11/11/2016	13,66	0,81	4,5			0,2	
07/12/2016	0,08	1,32	7,3		+	0,44	I
09/01/2017	0,018	1,05	6			0,44	
16/02/2017	0,011	0,67	5,1	16		0,38	S
26/04/2017	0,076	0,61	5,5			0,4	
17/06/2017		0,35	5			0,55	Eutirox
03/07/2017	0,021	0,63	6,1			0,55	Eutirox
17/07/2017	0,046	0,56	5,8			0,55	Eutirox
01/08/2017	0,028	0,43	4,6			0,55	Eutirox
23/08/2017	0,039	0,81	5,6			0,55	Eutirox
15/09/2017	0,025	0,68	4,3			0,55	Eutirox

<sup>a</sup> Modificación de dosis en función de resultados analíticos de esa consulta.  
I: inicio de propanolol; S: suspensión de propanolol.



---

yoría de los endocrinólogos pediátricos sigue utilizando los fármacos antitiroideos como primera opción terapéutica. En España se usan el metimazol o el carbimazol, y el propiltiouracilo queda reservado para el primer trimestre de gestación y crisis tioróticas.

Inicialmente se suelen asociar  $\beta$ -bloqueantes para ayudar a acortar la duración de los síntomas pseudoadrenérgicos mientras comienzan el efecto de los fármacos antitiroideos.

Los fármacos antitiroideos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas al inhibir la enzima tiroperoxidasa; el propiltiouracilo, a su vez, inhibe la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ , pero no se recomienda en niños por el riesgo de fallo hepático.

Existen dos opciones de tratamiento:

- Bloquear la producción de hormonas tiroideas mediante fármacos antitiroideos y prevenir el hipotiroidismo consecuente añadiendo levotiroxina.
- Disminuir progresivamente las dosis de fármacos antitiroideos hasta alcanzar niveles de  $T_4L$  y TSH dentro de la normalidad, alcanzando un estado de eutiroidismo sin necesidad de añadir levotiroxina.

Según las últimas revisiones, esta última sería la opción más recomendable, por requerir dosis menores y ser los efectos secundarios dependientes de la dosis. Antes de suspender los fármacos antitiroideos después del tiempo considerado, se debe comprobar que los valores de TSI son negativos.

Los niveles séricos de TSH pueden permanecer suprimidos durante meses, y se debe determinar siempre la  $T_4L$  y la  $T_3L$  como control del eutiroidismo y la dosis óptima. En menos del 30% de los pacientes pediátricos se consigue la remisión de la enfermedad después de dos años de tratamiento con fármacos antitiroideos, definida como un período de

normofunción tiroidea de al menos 12 meses después de suspender los fármacos antitiroideos y ausencia de recidivas durante el seguimiento posterior.

Cabe destacar la importancia de la evaluación de la  $T_3L$  en el hipertiroidismo no sólo para la monitorización de la respuesta al tratamiento con antitiroideos, sino para detectar patrones hormonales en los que se mantienen niveles elevados de  $T_3L$  con niveles bajos de TSH y normales o bajos de  $T_4L$ , descrito como EG con predominio de  $T_3$ . Esta enfermedad se asocia con una mayor agresividad clínica y peor respuesta al tratamiento, se puede presentar durante parte del tratamiento y seguimiento, y es poco frecuente en la edad pediátrica.

Existe una gran controversia acerca del tratamiento definitivo en los pacientes que recaen, en los que no se logra una remisión completa con difícil manejo con antitiroideos o que han padecido efectos secundarios de la medicación antitiroidea. Optar por la cirugía o el radioyodo generalmente depende de la experiencia de cada centro, pero en menores de 5 años, bocio de gran tamaño (mayor 80 g) u oftalmopatía importante, está indicada la cirugía como tratamiento de segunda línea.

