



38

Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica



Córdoba,
27 - 29 de abril de 2016

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Congress 2016

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Luis Antonio Castaño González

Presidenta electa

Beatriz García Cuartero

Secretaría general

María Victoria Borrás Pérez

Tesorerera

M^a José Martínez-Aedo Olledo

Vocales

Fernando Aleixandre Blanquer

Purificación Ros Pérez

Diego de Sotto Esteban

38 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente

Ramón Cañete Estrada

Vicepresidentes

Mercedes Gil Campos

Joaquín Gómez Vázquez

Vocales

Javier Caballero Villarraso

M^a Dolores Cañete Vázquez

Miguel Valle Jiménez

Comité de Honor

Marina Álvarez Benito

Bernabé Galán Sánchez

José Carlos Gómez Villamandos

Rafael Solana Lara

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente

Luis Antonio Castaño González

Vocales

Fernando Aleixandre

M^a Victoria Borrás

Ramón Cañete Estrada

Diego de Sotto Esteban

María José Martínez Aedo

Purificación Ros Pérez

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

- Depósito legal: B-14610-2010
- ISSN 2013-7788 Endocrinología pediátrica (Internet)
- ISSN 2014-3826 Endocrinología pediátrica (Ed. impresa)

PULSO
ediciones

Rambla del Cellar, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264
Fax: +34 935 895 077

Paseo Club Deportivo, 1, Edificio 15-A, 1ª planta
28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid
Telf.: +34 91 320 58 27

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

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2016 SEEP

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



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones
 Proceedings of Spanish Pediatric
 Endocrinology Congress 2016
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica
 Volumen 7
 Suplemento Congreso SEEP
 Abril 2016
 Córdoba

38 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Córdoba, 27 - 29 de abril de 2016

CONFERENCIAS

Nutrición y endocrinología. Una perspectiva histórica	4
<i>Ángel Gil Hernández</i>	
The value of -omics in the origins and treatment of type 1 diabetes	7
<i>R.D.G. Leslie</i>	
Epigenética y nutrición de precisión: relaciones con la obesidad	8
<i>J. Alfredo Martínez</i>	

MESA REDONDA. CRECIMIENTO

Tratamiento con GH en alteraciones del gen <i>SHOX</i>	9
<i>Ana Coral Barreda-Bonis, Isabel González Casado</i>	
Hormona de crecimiento y riesgo cardiovascular	24
<i>J.I. Labarta Aizpún, A. De Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, I. Ruiz del Olmo Izuzquiza, M. López Ubeda, G. Lou Francés</i>	

MESA REDONDA. PUBERTAD

Mecanismos Centrales de Control de la Pubertad	30
<i>Manuel Tena-Sempere</i>	
Avances en el estudio molecular de la pubertad precoz	31
<i>Jesús Argente</i>	

ENCUENTRO CON EL EXPERTO

Diagnóstico Molecular del Pseudohipoparatiroidismo	34
<i>Luis Castaño, Gustavo Pérez de Nanclares, Aníbal Aguayo, Idoia Martínez de la Piscina</i>	
Síndrome del Ovario Poliquístico en la Adolescente	43
<i>Lourdes Ibáñez</i>	
Diabetes neonatal: el interés de una patología infrecuente	46
<i>José M^a Gómez Vida, Ricardo Pérez Iáñez</i>	
Yodo y gestación.....	52
<i>M. D. Rodríguez Arnao, M. Sanz Fernández, E. González Ruiz de León, A. Rodríguez Sánchez</i>	

COMUNICACIONES

Comunicaciones orales.....	61
Pósters premiados	83
Pósters	89

ÍNDICE DE AUTORES.....	207
------------------------	-----



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of Spanish Pediatric
Endocrinology Congress 2016

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 7

Suplemento Congreso SEEP

Abril 2016

Córdoba

38 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Córdoba, 27 - 29 de abril de 2016

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Sesión	
	Conferencias			
4	Apertura. Nutrición y endocrinología. Una perspectiva histórica.	27-abril-16	1	
7	Extraordinaria. The value of -omics in the origins and treatment of type 1 diabetes.	28-abril-16	2	
8	Clausura. Epigenética y nutrición de precisión: relaciones con la obesidad.	28-abril-16	3	
	Mesa Redonda. Crecimiento			
9	Tratamiento con GH en alteraciones del gen <i>SHOX</i> .	28-abril-16	1	
24	Hormona de crecimiento y riesgo cardiovascular.	28-abril-16	1	
Ausente	Nuevo marcador de tratamiento con hormona de crecimiento.	28-abril-16	1	
	Mesa Redonda. Pubertad			
30	Mecanismos Centrales de Control de la Pubertad.	29-abril-16	2	
31	Avances en el estudio molecular de la pubertad precoz.	29-abril-16	2	
Ausente	Timing and progression of Puberty. Genetic and environmental determinants.	29-abril-16	2	
	Encuentro con el Experto			
34	Diagnóstico Molecular del pseudohipoparatiroidismo.	28-abril-16	1	
43	Síndrome del Ovario Poliquístico en la Adolescente.	28-abril-16	1	
46	Diabetes neonatal: el interés de una patología infrecuente.	29-abril-16	2	
52	Yodo y gestación.	29-abril-16	2	
	Comunicaciones Orales			Nº Orden
61	Premios FSEEP	28-abril-16	1	1-8
67	Crecimiento	28-abril-16	2	9-13
70	Displasias óseas	28-abril-16	2	14
71	Diabetes	28/29-abril-16	2-3	15-21
75	Metabolismo y Nutrición	29-abril-16	3	21-23
76	Genética	29-abril-16	3-4	24-25
78	Suprarrenales	29-abril-16	4	26
78	Gónadas	29-abril-16	4	27
79	Paratiroides	29-abril-16	4	28
80	Tiroides	29-abril-16	4	29-30
81	Hipotálamo-Hipófisis	29-abril-16	4	31
92	Misceláneas	29-abril-16	4	32
	Pósters Seleccionados			
83	Premios FSEEP	28-abril-16	1	1-8
89	Sesiones de lectura con moderador	28-abril-16	2 sesiones	9-22
	Enumeración Pósters por Temas			
98	Crecimiento	28/29-abril-16	1	23-46
113	Diabetes	28/29-abril-16	1	47-82
135	Gónadas	28/29-abril-16	1	83-95
143	Metabolismo y Nutrición	28/29-abril-16	1	96-117
156	Tiroides	28/29-abril-16	1	118-135
167	Paratiroides	28/29-abril-16	1	136-142
171	Hipotálamo-Hipófisis	28/29-abril-16	1	143-152
177	Suprarrenales	28/29-abril-16	1	153-164
185	Genética	28/29-abril-16	1	165-169
188	Displasias óseas	28/29-abril-16	1	170-177
193	Misceláneas	28/29-abril-16	1	178-199

Nutrición y endocrinología. Una perspectiva histórica

Ángel Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Campus Tecnológico de la Salud, Universidad de Granada. Armilla, Granada

El comienzo de la Nutrición se remonta a la época hipocrática, con los cuatro componentes del cuerpo, “sangre, flema, bilis amarilla y negra”, responsables de la salud y la enfermedad. Este concepto perduró hasta la Edad Moderna, con algunas excepciones en la Edad Media, en que la escuela de Salerno enriqueció las ideas de Hipócrates con algunas aportaciones de la medicina árabe y judía. El mismo Hipócrates (s. V AC-s. IV AC) concedió a los alimentos un papel fundamental en la prevención y la curación de la enfermedad cuando acuñó la frase bien conocida “*Que la comida sea tu alimento y el alimento tu medicina*”.

La Nutrición, como ciencia, es relativamente moderna y aunque no es fácil establecer con claridad su origen, es comúnmente aceptado que puede establecerse allá por los siglos XVIII y XIX, unido al desarrollo de la Química tanto de los alimentos como del conocimiento de los procesos digestivos y absorbivos y de su destino metabólico en el ser humano. Así, Paracelso escribía: “*El cuerpo es un conglomerado de sustancias químicas; cuando éstas están alteradas, se produce la enfermedad que tan sólo puede curarse con medicamentos químicos*”. La aplicación de la Química a la Medicina fue la base del trabajo de numerosos investigadores posteriores a Paracelso. Sin embargo, la interpretación química de diversas patologías fue meramente especulativa. Su valor residió en acercar por primera vez la materia viva al concepto de lo inanimado. De hecho, las bases de la Bioquímica fueron desarrolladas por Glauber y Boyle, y las primeras investigaciones sobre la composición química de los tejidos vegetales y animales, las llevó a cabo el gran químico y farmacéutico sueco Karl Wilhem Scheele durante la segunda mitad del siglo XVII.

El arranque de la verdadera ciencia de la Nutrición puede considerarse simultáneamente producido por la conjunción de los avances, por un lado, de la

Química, con la identificación y el análisis de numerosos elementos químicos, y el avance de los métodos analíticos tanto cualitativos como cuantitativos, como los comunicados a la Academia Francesa de Ciencias en 1785 por Claude Berthollet y, por otro lado, los avances en los aspectos metabólicos comenzados por Sanctorio, quien reparó que, en el curso de la vida de una persona, el peso corporal -a pesar de haber comido toneladas de alimentos- permanece relativamente constante a lo largo de su vida. No es hasta finales del siglo XVIII cuando Lavoisier comienza a estudiar los fenómenos de la combustión, las oxidaciones en general, y observa que la respiración es un proceso comparable al de la combustión, desplazando la teoría del flogisto, lo que se ha reconocido como un momento clave en la historia de la Nutrición. Igualmente interesante resulta la aportación posterior de Lavoisier y Seguin quienes explicaron que la respiración no es más que una combustión lenta de carbono y de hidrógeno y, desde este punto de vista, los animales que respiran son verdaderamente cuerpos combustibles que se queman y consumen a sí mismos.

Justus von Liebig (1803-1873) ya hablaba de alimentos plásticos o “materiales de construcción”, con dos categorías: las proteínas y los minerales y Magendie (1783-1855) estableció el valor nutritivo de las proteínas en sus famosos experimentos con perros. Por su parte, Voit (1831-1908), discípulo de Liebig, realizó dos contribuciones importantes al conocimiento de la Nutrición:

1. La demostración de que una persona o un animal en ayunas oxida fundamentalmente grasas y proteínas, con una precisión casi perfecta, de acuerdo con los conocimientos actuales.
2. La demostración de que los procesos de combustión de los nutrientes se llevan a cabo por

el principio de conservación de la energía, estableciéndose las bases del llamado concepto energético de la nutrición, incluso antes del conocimiento de los mecanismos de las reacciones y las reacciones intermedias.

A principios del siglo XX, Funk (1912) enuncia que la pelagra, el escorbuto, el raquitismo y el beriberi son enfermedades nutricionales que se producen como consecuencia de la falta de algún elemento nutritivo, en contra de la idea previa que asumía que en algunos alimentos lo que existía era un factor tóxico. Con posterioridad se aislaron y caracterizaron los agentes curativos de estas enfermedades, que fueron denominados por el propio Funk "vitaminas". Jansen y Donath aislaron la primera vitamina en 1926 la vitamina B₁ (tiamina), y establecieron su relación con el beriberi; la última que se descubrió fue la B₁₂ (cianocobalamina) en 1948, que venció a la anemia perniciosa, completándose el conjunto de las 13 vitaminas que existen y de las cuales se conocen su estructura y función.

Las necesidades de minerales en relación con la nutrición y la salud ha cambiado a lo largo de la historia. En primer lugar se tuvo conocimiento de su relación con determinadas enfermedades carenciales: por ejemplo, hierro y anemia, yodo y bocio, calcio y raquitismo. Posteriormente se estableció la función de varios elementos minerales en los procesos metabólicos, incluso favoreciendo el acoplamiento, por ejemplo, de una hormona con su receptor y, por tanto, permitiendo que el mecanismo de acción se manifieste con toda su intensidad y eficacia.

A finales del s.XIX y primera mitad del s. XX, junto al avance en el conocimiento de la composición de los alimentos y de su contenido en nutrientes, aparecen varios métodos para determinar su biodisponibilidad utilizando sistemas de hidrólisis enzimática y medidas de la absorción de los mismos en sacos evertidos de intestino de diferentes animales, mediante perfusión *in situ* en animales.

Aunque con anterioridad se habían realizado estudios puntuales sobre las secreciones digestivas y su regulación, alrededor de los años 70 del siglo XX, se consolida el estudio de las secreciones digestivas: pancreática, biliar y salival. Importantes en sí mismas por lo que significan desde el punto de vista fisiológico, pero complemento imprescindible para comprender la regulación de los procesos de digestión, absorción y destino metabólico de los nutrientes absorbidos. En esta misma etapa, el establecimiento de la Bioquímica como ciencia, permite descubrir la mayor parte de las vías metabólicas de los nutrientes en la célula, tanto catabólicas como biosintéticas, y sus interacciones a través del denominado metabolismo intermediario, aspectos en los que sin duda desempeñó un papel

fundamental el Premio Nobel Sir Hans Adolph Krebs (1900-1981).

El químico japonés Jokichi Takamine y su asistente Keizo Uenaka descubrieron independientemente la adrenalina en 1900. En 1901, Takamine aisló y purificó con éxito la hormona de las glándulas suprarrenales de ovejas y bueyes y la adrenalina fue, por primera vez, sintetizada en un laboratorio por Friedrich Stolz y Henry Drysdale Dakin, de forma independiente, en 1904. Por esa misma época Knoop descubre los fundamentos de la β -oxidación de los ácidos grasos. De este modo Endocrinología y Nutrición se unen a través del conocimiento de cómo una hormona, la adrenalina, induce la oxidación de los ácidos grasos.

Uno de los padres de la endocrinología es Sir Thomas Wilkinson King (1809-1847), quien describió "el coloide" de la glándula tiroidea. La vinculación de la Endocrinología con la Nutrición se establece en este caso a través del yodo, ya que éste, en forma de anión monovalente o yoduro, es un componente de las hormonas tiroideas en todos los mamíferos. Tanto la tiroxina (T4) como la triyodotironina (T3)] desempeñan un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo del ser humano, así como en la regulación del metabolismo energético y el de los macronutrientes, y de la producción de calor a lo largo de toda la vida. Así, las hormonas tiroideas son responsables de un aumento en la proporción del metabolismo basal a través de varias reacciones que cursan con consumo de ATP, apareadas con un incremento en la actividad de la cadena respiratoria y con el mayor consumo de oxígeno por los tejidos

La historia de la endocrinología y de la nutrición van también ligadas al descubrimiento de la insulina y de sus acciones metabólicas. Frederick Grant Banting, Charles Best, James Collip, y J.J.R. Macleod de la Universidad de Toronto, Canadá, descubrieron la insulina en 1922. El Doctor Banting recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por descubrir esta hormona aunque más tarde se demostró que el verdadero descubridor fue Nicolae Paulescu en 1921. La insulina activa la entrada de glucosa al interior de las células del músculo esquelético y del tejido adiposo por el transportador GLUT4. En ausencia de insulina la mayoría del GLUT 4 está localizado en vesículas intracelulares. La insulina estimula el transporte hacia la membrana plasmática y la inclusión del transportador en la misma al fusionarse con las vesículas.

La regulación hormonal de la actividad de las enzimas implicadas en los procesos de glucólisis/gluconeogénesis se lleva a cabo por glucagón y adrenalina que activan la gluconeogénesis y por la insulina que activa la glucólisis. La insulina también actúa por un mecanismo indirecto, provocando la

inhibición de la degradación de proteínas musculares, lo que disminuye la disponibilidad de aminoácidos libres como sustratos gluconeogénicos. Además, activa la entrada de aminoácidos y la síntesis de proteínas en el músculo. Por último, la insulina puede ejercer su acción suprimiendo la liberación de glucagón.

Por otra parte, actualmente se considera que tanto la vitamina A como la vitamina D son tanto vitaminas como hormonas. La vitamina D producida en la piel por irradiación es a continuación metabolizada sucesivamente en el hígado y el riñón, produciéndose las formas activas que actúan sobre distintas dianas. Por tanto, los metabolitos $1\alpha,25$ -dihidroxivitamina D3 (calcitriol), y $24R,25$ -dihidroxivitamina D3 (24-R-calcitriol) que se producen en condiciones normales en el riñón, independientemente de la dieta, y que actúan sobre los distintos órganos diana pueden ser considerados hormonas, y la vitamina D una pro-hormona. Igualmente el retinol ingerido por la dieta es transformado en el hígado y en otros tejidos hasta metabolitos activos como retinal que son transportados a órganos distantes y allí es transformado en ácido retinoico que ejerce sus efectos múltiples por unión a factores de transcripción que modulan la expresión de numerosos genes implicados en el crecimiento y el desarrollo.

Los avances en los estudios del metabolismo y en la Biología Molecular son los que nos están permitiendo conocer de forma detallada el destino metabólico de los nutrientes absorbidos y los procesos implicados en su utilización, sus vías metabólicas y de almacenamiento, así como las causas incluso genéticas que lo han desencadenado y regulado. La relación entre determinados nutrientes o sus metabolitos y las hormonas y los genes nos están ayudando enormemente a comprender cómo se desarrollan y se regulan los procesos biológicos en los seres vivos.

En las décadas finales del siglo XX y en los primeros años del siglo actual se han descubierto nuevos órganos endocrinos que tienen una relación directa con la Nutrición. Así, el tracto gastrointestinal segrega hormonas que están directamente relacionadas con el control de la ingesta de nutrientes y con los procesos de saciedad y plenitud, como es el caso de la ghrelina, producida mayoritariamente por el estómago, y los péptidos intestinales como GLP-1GIP, VIP, PYY, CCK, etc. Implicados en los procesos de saciedad. Por otra parte, se ha descubierto que el tejido adiposo es capaz de sintetizar numerosas hormonas como leptina, implicada en la

homeostasis energética, la adiponectina, un cooperador tisular de la acción insulínica, y otras muchas como resistina, adiposina, etc, así como citoquinas y factores de crecimiento. Del mismo modo, en los últimos años estamos asistiendo al descubrimiento de nuevas hormonas producidas por el músculo esquelético y el corazón que ejercen un papel fundamental en la regulación del metabolismo energético. Algunas de estas como irisina, FGF21 y algunos metabolitos como el ácido beta-aminoisobutírico pueden ayudar a comprender mejor las interacciones metabólicas entre órganos y como los nutrientes y la actividad física pueden regular el metabolismo energético. Finalmente, sabemos que la funcionalidad de los tejidos implicados en el sistema inmunitario están regulados simultáneamente por nutrientes y por hormonas y citoquinas en un completo entramado de relaciones inter- e intracelulares.

Durante los últimos 60 años la Biología Molecular se ha desarrollado espectacularmente y ha generado toda una serie de técnicas poderosas para investigar el funcionamiento de los seres a nivel molecular. La Nutrición molecular investiga el papel de los nutrientes y de los componentes no nutritivos de los alimentos a nivel molecular, incluyendo sus interacciones con las hormonas, las cascadas de señalización celular y sus interacciones con el genoma. Los hallazgos sobre las funciones de los nutrientes y de otros componentes alimentarios utilizando técnicas moleculares han guiado a la Nutrición a un nuevo territorio que va mucho más allá de los estudios de Nutrición clásica tales como la caracterización de los signos clínicos de las deficiencias de nutrientes.

Tradicionalmente se ha asumido que la expresión génica en los eucariotas no estaba influenciada directamente por los nutrientes sino por la acción de hormonas, factores de crecimiento y citoquinas. Sin embargo, la dieta representa un potente mecanismo para modificar el ambiente celular de numerosos órganos y, por consiguiente, del individuo. Así, durante los últimos años se han encontrado numerosas evidencias de que los cambios ambientales provocados por los nutrientes y otros componentes de los alimentos en el entorno celular modifican la expresión de numerosos genes. Este hecho abre la perspectiva de modificar la expresión génica, tanto en sujetos sanos como enfermos, a través de la manipulación de la dieta. No obstante, es preciso aclarar que, aunque la modulación directa de la expresión génica por nutrientes es un hecho incontestable, la influencia principal de los nutrientes sobre el genoma se lleva a cabo a través de la acción de las hormonas.

The value of -omics in the origins and treatment of type 1 diabetes

R.D.G. Leslie

Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry. London (UK)

Abstract

Diabetes is not a single homogenous disease but composed of many diseases with hyperglycaemia as a common feature. Four factors have, historically, been used to identify this diversity: the age at onset; the severity of the disease, i.e. degree of loss of β -cell function; the degree of insulin resistance and the presence of diabetes-associated autoantibodies (DAA). Our broad understanding of the distinction between the two major types, type 1 diabetes and type 2 diabetes, are based on these qualities, but it has become apparent that they do not precisely capture the different disease forms. Indeed, both major type of diabetes have common features, encapsulated by adult-onset autoimmune diabetes and maturity onset diabetes of the young. As a result, there has been a repositioning of our understanding of diabetes. Much of what we know about type 1 diabetes relates to childhood-onset type 1 diabetes. This condition is induced early in life and there is a chronic and in some cases prolonged prelude before clinical diabetes develops. The genetic background to the disease is well charac-

terised. We know that the characteristics of autoimmune diabetes vary substantially across a range of clinical, immunological and metabolic features. This landscape of autoimmune diabetes displays a disease in line with that seen in other autoimmune diseases with a similar genetic and immune background. Like them, autoimmune diabetes is predominantly: middle-aged in onset, of varying disease severity, HLA related, with the genetic load being greater the younger the age at diagnosis, with predictive autoantibodies, with titer of autoantibodies reflecting the disease severity, while many with such autoantibodies do not develop clinical disease. Given the broad clinical phenotype there are diverse therapeutic options within autoimmune diabetes, while the term, non-autoimmune type 2 diabetes, obscures optimal management strategy because it too encompasses substantial heterogeneity. Underlying these developments is a general progression towards precision medicine with the need for precise patient characterisation, currently based on clinical phenotypes but in future augmented by laboratory-based tests.

Epigenética y nutrición de precisión: relaciones con la obesidad

J. Alfredo Martínez

Universidad de Navarra y CIBERobn

Resumen

La obesidad es el resultado de la interacción de la genética con factores dietéticos y estilos de vida. La epigenética se refiere al estudio de los mecanismos de control temporal y espacial de la expresión génica con influencia en la respuesta del organismo a través de diferentes vías de aquellas directamente atribuibles a la secuencia de ADN subyacente. La nutrición de precisión pretende coordinar aspectos genómicos, nutrigenómicos, epigenómicos y otros relacionados con el fenotipo y el estilo de vida para una alimentación saludable. Los procesos epigenéticos específicos incluyen la metilación del ADN, modificaciones covalentes de las histonas, plegamiento de la cromatina, la expresión de miARN y, en general, todos aquellos fenómenos que afectan a los patrones de expresión génica. Estos mecanismos junto con otros eventos de naturaleza nutrigenómica, regulan la función de los genes durante el desarrollo o en respuesta a estímulos nutricionales y ambientales. En este contexto, se han descrito diferentes ejemplos de cambios dinámicos en los patrones de metilación del ADN debido a la restricción o la suplementación con diferentes nutrientes como la vitamina B6, la vitamina A y algunos minerales. Además, un alto consumo de grasa, de azúcar o situaciones de sobrepeso u obesidad también se asocian con cambios en los perfiles de metilación del ADN, afectando a la región promotora de distintos genes implicados en la homeostasis de la energía y la obesidad tales como LEP, POMC, FASN, NDUFB6, PAI-1 etc. Por otra parte, determinados biomarcadores epigenéticos están siendo identificados con el fin de predecir el mantenimiento del peso corporal después de la pérdida de peso en los seres humanos, incluyendo el TNF-alfa, AQP9, ATP10A y CD44, así como algunos microRNAs específicos.

En resumen, las diferencias interindividuales en relación con algunas enfermedades crónicas, como la obesidad no sólo dependen de la ingesta alimentaria, la actividad física o la secuencia de ADN del sujeto, sino también del epigenoma heredado, que

puede afectar a la expresión génica. La epigenética permite explicar el modo en que fenómenos/procesos no dependientes de la secuencia de nucleótidos, incluyendo la dieta, la inflamación, el estrés o la edad, pueden regular la expresión génica. De esta manera, se espera en un futuro próximo la integración del conocimiento sobre el fenotipo, epigenética y nutrición para llevar a cabo una nutrición de precisión.

Referencias bibliográficas

1. Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, Bressan J, Martínez JA, Martí A. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *FASEB J*. 2015; 29: 3595-3611.
2. Mansego ML, Milagro FI, Zulet MÁ, Moreno-Aliaja MJ, Martínez JA. Differential DNA Methylation in Relation to Age and Health Risks of Obesity. *Int J Mol Sci*. 2015; 16:16816-16832.
3. Goni L, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA. Single-nucleotide polymorphisms and DNA methylation markers associated with central obesity and regulation of body weight. *Nutr Rev*. 2014; 72: 673-90.
4. Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schallinske KL. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Adv Nutr*. 2014; 5:71-81.
5. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Mol Aspects Med* 2013; 34:782-812.
6. Choi SW, Claycombe KJ, Martinez JA, Friso S, Schallinske KL. Nutritional epigenomics: a portal to disease prevention. *Adv Nutr*. 2013; 4:530-532.
7. Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obesity Reviews* 2009; 10:382-392.

CRECIMIENTO

Tratamiento con GH en alteraciones del gen *SHOX*

Ana Coral Barreda-Bonis, Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Las alteraciones del gen *SHOX* son la causa monogénica más frecuente de talla baja con una prevalencia estimada entre 1/2.000-4.000 personas en población general, siendo así más frecuentes que el defecto en GH o síndrome de Turner. Su detección puede ser difícil en los primeros años de vida debido a la poca manifestación de la desproporción. El diagnóstico precoz de estos trastornos puede suponer un beneficio potencial de talla al ser candidatos a tratamiento con GH. A pesar de ser pocos los estudios con una serie amplia de casos tratados, la mayoría de los autores coinciden en una mejoría en la talla de estos pacientes, con mínimos efectos secundarios. Este artículo se centrará en la revisión de los principales estudios realizados hasta la fecha en relación al tratamiento con GH en alteraciones de gen *SHOX*, evaluando el impacto en la talla además de repercusión en la desproporción, deformidad de Madelung y posibles efectos secundarios. Así mismo, previamente se realizará una breve descripción de los hallazgos clínico-radiológicos para el diagnóstico de estos pacientes.

Palabras clave: Gen *SHOX*, talla baja idiopática, talla baja desproporcionada, discondrosteosis de Leri-Weill, displasia mesomélica de Langer, deformidad de Madelung.

Abstract

SHOX related disorders are the most prevalent etiology of monogenic short stature. A prevalence of 1 in 2.000 to 4.000 individuals in the total population has been estimated, which is superior to GH defects or Turner syndrome. The detection of these entities could be difficult in early stages of life due to the paucity expression of disproportion. A prompt diagnosis of *SHOX* could imply a potential benefit in terms of height because *SHOX* defects are candidate to receive GH treatment. Although there are

few studies which evaluate GH treatment in large cohorts, most of the authors agree in an improvement in height for these patients with minimal adverse effects. This manuscript is focused in an update-review of the reports of GH treatment in *SHOX* defects. The height benefits, impact on disproportion, Madelung's deformity, either potential adverse effects will be discussed. Previously a brief description of the main clinical and radiological signs of *SHOX* disorders will be also described.

Key Words: *SHOX* gene, idiopathic short stature, disproportionate short stature, Leri-Weill dyschondrosteosis, Langer's mesomelic dysplasia, Madelung's deformity.

Presentación

Las alteraciones en el gen *SHOX* suponen la causa monogénica más frecuente de talla baja. Desde el año 2008, a la vista de los resultados obtenidos por Blum y colaboradores se incluyó como nueva indicación de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) financiado por nuestro sistema nacional de salud. Si bien los estudios publicados hasta la fecha no son numerosos, la mayoría muestran beneficio sobre la talla a corto plazo y resultados similares a los obtenidos para síndrome de Turner en términos de talla final.

Así el reconocimiento precoz de estas alteraciones puede implicar un beneficio terapéutico potencial, siempre individualizado a cada paciente. El endocrinólogo pediatra ha de saber reconocer los principales rasgos clínicos de las alteraciones en *SHOX* para su diagnóstico precoz, si bien en etapas tempranas no es fácil debido a la expresión paucisintomática de la desproporción. En este artículo se repasarán someramente las características clínicas

para su identificación y se centrará en la revisión de la literatura del tratamiento con GH en estos pacientes.

Introducción

El crecimiento esquelético humano está regulado por factores genéticos y ambientales, entre los que destacan factores nutricionales, infecciosos y hormonales. Dentro de los factores genéticos implicados en la talla baja el gen *SHOX* es la causa monogénica más frecuente. Desde su descripción paralela en 1997 por dos grupos de investigadores diferentes, Rao *et al* en Alemania ⁽¹⁾ y Ellison *et al* en EEUU ⁽²⁾ en la búsqueda de factores condicionantes de la talla baja observada en el síndrome de Turner (ST), numerosos autores han intentado definir las bases moleculares de este gen, modo de funcionamiento y la expresión clínica final para su detección precoz, dentro de un motivo de consulta tan común y mayoritario como supone la talla baja.

Basándose en el beneficio del empleo de GH en el ST, desde el año 1996, inicialmente en forma de casos aislados ⁽³⁻⁵⁾ y posteriormente series más amplias, se han ido publicado los resultados del tratamiento con GH de estos pacientes, reflejando globalmente un beneficio en talla, similar a los pacientes con ST y sin efectos secundarios destacables ⁽⁶⁻⁸⁾. Así ya sea por su frecuencia, ya sea por esta posibilidad terapéutica potencial, es mandatorio el reconocimiento de este tipo de trastornos por parte del endocrinólogo pediatra. A lo largo de este escrito se realizará una revisión somera de las bases clínico-moleculares y se centrará en la evaluación de los distintos estudios elaborados en el tratamiento con GH en estos pacientes.

Bases genéticas. Fisiopatología

El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) localizado distalmente en los brazos cortos de los cromosomas X e Y (locus Xp22 e Yp13 respectivamente). Comprende una región de unas 40kb consistente en 7 exones, de la cual, mediante un *splicing* alternativo de los exones 6a y 6b se originan dos isoformas: el *SHOXa* y *SHOXb*, diferenciales en su tamaño, patrón de expresión, localización, activación y función. *SHOXa* está ampliamente distribuido en músculo esquelético, placenta, páncreas y corazón, mientras que *SHOXb* exclusivamente en riñón fetal y músculo esquelético, compartiendo ambos alta expresión en los fibroblastos de médula ósea ⁽¹⁾. Los exones 3-4 son la región del *homeodominio*, involucrado en la función de activador transcripcional de *SHOXa*, ligándose a otras regiones de ADN, para lo cual también el *homeodominio* facilita su dimerización y su traslocación nuclear ⁽⁹⁻¹¹⁾. Sin embargo el papel de *SHOXb* parece ser el de modulador transcripcional

de *SHOXa* (figura 1), estando su expresión más restringida.

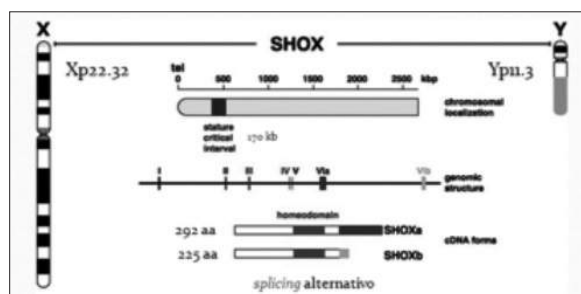


Figura 1. Localización del gen *SHOX* en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, estructura y los transcritos alternativos: *SHOXa* y *SHOXb*. Modificado de Leka ⁽⁵⁵⁾.

Los estudios inmunohistoquímicos demuestran que la expresión de *SHOX* está vigente desde la semana 12 de la gestación, tanto en la zona de reserva, como proliferativa e hipertrófica del cartílago de crecimiento ⁽¹²⁾. Actuaría a nivel de la zona de reserva impidiendo la diferenciación del condrocito y su progresión hacia las zonas proliferativa e hipertrófica. Las localizaciones principales serían el primer y segundo arco branquiales y extremo distal de los miembros (muñeca, radio, cúbito, fémur distal y tibia), que condicionarían ulteriormente parte de la clínica observada en estos pacientes ⁽¹³⁾.

Así el papel regulador de *SHOX* más aceptado sería el de **promotor del crecimiento lineal** de las extremidades, funcionando como **represor** de la fusión y maduración de la fisis ^(12,13). De esta manera contrarrestaría el efecto de los estrógenos. Ello explicaría la dominancia femenina y predominio puberal observado en la clínica de los pacientes con defectos en gen *SHOX* ⁽¹⁴⁾. De estudios más recientes se extraen interacciones complejas con otros genes reguladores de crecimiento, como *agrecan* o *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*), que sugieren cierta lógica a la clínica de desproporción rizomélica observada en algunos pacientes de manera temprana ⁽¹⁵⁾.

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 ⁽¹³⁾, discondrosteosis de Leri-Weill (LWD) (50-100%) y casos de talla baja aislada (ISS) (2-3%) ^(5,16,17). La expresión nula de *SHOX* causa una displasia ósea severa denominada displasia mesomélica de Langer (LMD) ⁽¹⁸⁾.

El principal mecanismo involucrado en la génesis de estas alteraciones radica en deleciones (aproximadamente entre un 70-80%), siendo las muta-

ciones puntuales minoritarias (www.SHOX.uni-hd.de). Ello es debido a ser zonas del genoma con alta tasa recombinativa donde existen multitud de segmentos homólogos con duplicaciones, lo que llevaría a un intercambio diferencial en los procesos de meiosis^(19,20). No existen diferencias fenotípicas en cuanto al mecanismo productor de la alteración⁽²¹⁾.

Así mismo se han descrito mutaciones en regiones reguladoras o *enhancer* en 5' ^(22, 23) y 3' ⁽²⁴⁻²⁷⁾ resultantes en los fenotipos mencionados, que explicarían aquellos casos con estudio intrínseco del gen *SHOX* negativo. Por ello el estudio genético de los pacientes con alteraciones en el gen *SHOX* ha de incluir estas secuencias reguladoras. El papel de las duplicaciones es un punto más controvertido ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Formas clínicas

Una vez establecido el papel de la dosis génica de *SHOX* en los diferentes fenotipos clínicos, abordaremos sucintamente sus rasgos principales:

Displasia mesomélica de Langer

Descrita en 1967 por Langer⁽³¹⁾ es el extremo severo de la deficiencia de *SHOX* como resultado de su nula expresión, bien por mutación en homocigosis o heterocigosis compuesta. Es un enanismo mesomélico severo (-6 DS) con una hipoplasia/aplasia profundas de cúbito y peroné⁽³²⁾. La deformidad de Madelung es bilateral e intensa, existiendo un compromiso rizomélico añadido. La micrognatia está presente como en otras alteraciones de *SHOX*. La afectación de extremidades inferiores es marcada, lo que condiciona un compromiso estatural acusado. Las manos están respetadas, lo que permite su diferenciación con otras displasias como las acromesomélicas (figura 2). La inteligencia y la esperanza de vida son normales.

Mujer de 6 meses con longitud en -4DS. Deformidad de Madelung bilateral con rizo y mesomelia. Arqueamiento y acortamiento de radio y cúbito con cúbito de morfología trapezoidal. Acortamiento de fémures, tibias y marcado de fíbulas. Mano respetada.

Discondrosteosis de Leri-Weill

Fue descrita por Leri y Weill en 1929⁽³³⁾ supone la displasia mesomélica más frecuente. Se caracteriza por talla baja de origen mesomélico (a expensas de piernas y antebrazos) y deformidad de Madelung bilateral. La afectación en la talla es variable estimándose más acusada para el sexo femenino con una pérdida de 14,4 cm o 2,4 DS respecto a familiares no afectados, a diferencia de los varones con pérdida de 5,3 cm o de 0,8 DS⁽¹²⁾. El crecimiento en etapa prepuberal no es garantía de una

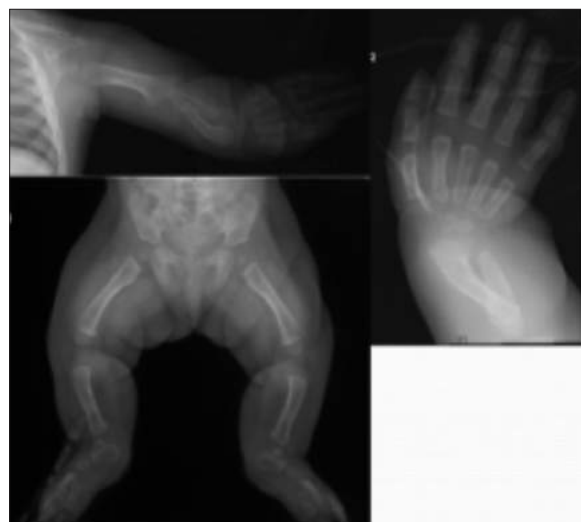


Figura 2. **Displasia mesomélica de Langer.** Mujer de 6 meses con longitud en -4DS. Deformidad de Madelung bilateral con rizo y mesomelia. Arqueamiento y acortamiento de radio y cúbito con cúbito de morfología trapezoidal. Acortamiento de fémures, tibias y marcado de fíbulas. Mano respetada.

talla final adecuada pues existe una falta de estirón puberal^(12,14,34). No obstante los rangos de pérdida de talla son variables, incluso dentro de la misma familia o mutación, pudiendo encontrar a pacientes con LWD en gráfica (tallas entre 0,6 a -4,6 DS)⁽³⁵⁾. A mayor deformidad de Madelung existe un mayor compromiso de talla^(13,36).

La deformidad de Madelung (DM) se caracteriza por un acortamiento y arqueamiento del radio con triangularización de su epífisis distal (figura 3)^(31,37). Ello es fruto de una fusión precoz y diferencial en la cara cubital de la epífisis distal del radio, objetivándose en estadios iniciales una radiolucencia en ese punto (50%). La fusión diferencial progresiva de la epífisis distal del radio conlleva su triangularización (88%), acortamiento y arqueamiento con dislocación cubital dorsal en última instancia, objetivado clínicamente como deformidad en dorso de tenedor a nivel de la muñeca. La radiología es más sensible a la hora de evaluar la DM al ser más tempranos los cambios radiológicos frente a los observables clínicamente⁽³⁸⁾. Ha de ir encaminada a la búsqueda de alguno de estos tres signos: radiolucencia, triangularización de la epífisis radial o piramidalización del carpo o descenso del semilunar⁽³⁹⁾ (figura 3 a-c). Aproximadamente un 70% de los pacientes con alteración del gen *SHOX* realizarán DM (figura 3d)⁽²¹⁾, especialmente influido por la exposición estrogénica, siendo por ello más prevalente en mujeres y en etapa puberal. Por ello ante la presencia de una DM es mandatoria la realización del estudio del gen *SHOX*, pese a que existen otras causas menos prevalentes (postraumáticas, inflamatorias u otras displasias con afectación radial distal)^(40,41). Puede conllevar artrosis, síndrome de túnel del carpo, o

más infrecuentemente, ruptura tendinosa, con necesidad de cirugía.



Figura 3. **Deformidad de Madelung: signos típicos.** Ejemplos de radiolucencia (3a), triangularización de la epífisis distal del radio (3b), piramidalización del carpo o descenso del semilunar (figura 3c). En esta última imagen (3c) coexistencia con triangularización, radiolucencia y subluxación dorsal de cubito distal en la radiografía lateral. Correspondiente a deformidad de Madelung de figura 3d, paciente afecta de discondrosteosis de Leri-Weill.

Ejemplos de radiolucencia (3a), triangularización de la epífisis distal del radio (3b), piramidalización del carpo o descenso del semilunar (figura 3c). En esta última imagen (3c) coexistencia con triangularización, radiolucencia y subluxación dorsal de cubito distal en la radiografía lateral. Correspondiente a deformidad de Madelung de figura 3d, paciente afecta de discondrosteosis de Leri-Weill.

Otros signos menores observados en la LWD serían paladar ojival, micrognatia, escoliosis, cubito valgo, acortamiento de 4-5 metacarpios y aspecto de musculatura hipertrófica, especialmente en extremidades inferiores con tibias arqueadas (figura 4) ⁽³⁹⁾.



Figura 5. **Signos típicos de alteración de gen SHOX.** De izquierda a derecha, paladar ojival, tibias arqueadas y aspecto musculado.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) presenta falta parcial o completa del cromosoma X, asociando talla baja,

disgenesia gonadal y un fenotipo característico. Fue precisamente en la investigación de las bases patogénicas de su talla baja donde el gen *SHOX* fue descrito ^(1,2). Fruto de la haploinsuficiencia de *SHOX* comparte con la LWD otros hallazgos físicos además de la afectación de la estatural, como cubito valgo, paladar ojival y escoliosis ⁽³⁵⁾, así como acortamiento de 4-5 metacarpios y genu valgo ⁽¹³⁾. Rappold cuantificó cierta tendencia a mayor cubito valgo y paladar ojival en el ST, mientras que la LWD presentaría más tasa de deformidad de Madelung con acortamiento mesomélico, especialmente en extremidades inferiores con incremento de la talla sentado respecto a la talla y musculatura hipertrófica ⁽¹⁷⁾. La prevalencia de deformidad de Madelung es netamente inferior en el ST frente a la LWD (7%) ⁽⁴²⁾, condicionada posiblemente por el déficit estrogénico inherente al ST ^(17,35) aunque cabe la posibilidad de que la falta de otros genes localizados en el cromosoma X jueguen un papel atenuador ⁽⁴³⁾.

Talla baja aislada

La prevalencia de alteraciones del gen *SHOX* dentro de la talla baja aislada oscila entre 2-15% (1,5,16,17,26,38,44-47) en función de los estudios analizados, criterios de la población seleccionada y técnicas genéticas aplicadas en su detección (figura 5). Globalmente se acepta un 2-3% de prevalencia en la talla baja aislada, lo que mediante estimaciones indirectas establecería los defectos de gen *SHOX* entre 1 de cada 2.000-4.000 personas en población general (16,38), siendo superior al calculado para el ST (1/2.500) o déficit de GH (1/3.500). De ahí la relevancia de tener presente estas alteraciones en la evaluación con un niño con talla baja.

Como previamente se ha señalado si nos atenemos a la desproporción corporal inherente a estos defectos esta prevalencia puede ser superior. Ya Jorge estableció que si en su cohorte de 63 pacientes con ISS seleccionaba a aquellos con talla sentada/talla >2DS para la edad, la prevalencia de *SHOX* se elevaba de un 3,2% a un 22% ⁽⁴⁵⁾. Previamente Binder ya había planteado un ratio consistente en dividir longitud de extremidades entre talla sentada, sugiriendo estudio de *SHOX* para aquellos con un ratio 1DS inferior para su edad y sexo (38,39). Posiblemente el estudio más completo hasta la fecha es el elaborado por Rappold, donde elabora una escala de puntuación (figura 6), basada en el estudio de de >1.500 pacientes con talla baja confrontándolos con aquellos alteración de *SHOX* y ST ⁽¹⁷⁾, sugiriendo el estudio del gen a partir de 4-7 puntos. A pesar de ello su sensibilidad no es alta (61%) con un valor predictivo positivo de tan solo un 19% para >7 puntos. Todos estos autores coinciden en la limitación de la aplicabilidad de estas mediciones en

Proporción de SHOX en TALLA BAJA					
Estudio	Fenotipo	n	Mutaciones		
			Total (%)	Deleciones (%)	Mutaciones puntuales (%)
Rao (1997)⁽¹⁾	<-2DS, cariotipo y Rx normales	91	1 (1,1)	0	1 (1,1)
Binder (2000)⁽⁵⁾	<-2DS, cariotipo y Rx normales	68	1 (1,5)	1 (1,5)	0
Rappold (2002)⁽¹⁶⁾	<-2DS, cariotipo, Rx normales	900	(2,4)	3/150 (2)	3/750 (0,4)
Stuppia (2003)⁽⁴⁷⁾	<-2DS, cariotipo y Rx normales	56	7 (12,5)	4 (7,1)	3 (5,4)
Binder (2003)⁽³⁸⁾	<-2DS, cariotipo normal	140	3 (2,1)	3 (2,1)	-
Morizio (2003)⁽⁴⁶⁾	<-2DS, Rx normal	56	4 (7,1)	4 (7,1)	-
Huber (2006)⁽⁴⁴⁾	<-2DS, Rx normal, AF no DM	78	12 (15)	8 (10)	4 (5)
Rappold (2007)⁽¹⁴⁾	<-2DS	1.534	34 (2,2)	25 (1,6)	9 (0,6)
Jorge (2007)⁽⁴⁵⁾	<-2DS	63	2 (3,2)	0	2 (3,2)
Chen (2009)⁽²⁶⁾	<-2DS	735	36 (4,9)	31 (4,2)	5 (0,6)

Figura 5. **Prevalencia de SHOX en ISS.** Tabla con los estudios de prevalencia más significativos de alteración de gen SHOX en talla baja aislada (ISS).

Signos	Criterio	Puntos
Envergadura/talla	<96,5%	2
Talla sentado/talla	>55,5%	2
IMC	>percentil 50	4
Cúbito valgo	Sí	2
Acortamiento de antebrazo	Sí	3
Arqueamiento de antebrazo	Sí	3
Hipertrofia muscular	Sí	3
Dislocación cubital	Sí	5
		Total 24 puntos

Figura 6. **Puntuación de Rappold.** Se sugiere realización de estudio del gen SHOX a partir de 4- 7 puntos sobre un total de 24 (sensibilidad 71-61%, valor predictivo positivo 11-19% respectivamente). Nótese la importancia relativa del IMC (4 puntos), posiblemente inespecífica en nuestro medio y respaldada por la hipertrofia muscular de estos pacientes, y la presencia de deformidad de Madelung o dislocación cubital (5 puntos). Modificado de Rappold⁽¹⁷⁾.

etapas preescolares, donde la desproporción aún no es tan patente.

A este respecto la presencia de una historia familiar de talla baja o de deformidad de Madelung puede ser útil en el diagnóstico, así como la presencia de otras anomalías menores clínicas (paladar ojival, micrognatia, escoliosis, acortamiento de 4-5º metacarpianos) o radiológicas (radiolucencia, triangularización, piramidalización) a la hora de sospechar estas anomalías⁽³⁹⁾.

Tratamiento con GH

En la figura 7 se resumen los principales estudios de pacientes con haploinsuficiencia de gen *SHOX* tratados con GH documentados hasta la fecha.

Las primeras alusiones corresponden a publicaciones de casos aislados o series de casos generalmente con poco tiempo de evolución de tratamiento.

Thuestad⁽³⁾ realiza la primera publicación en 1996 de 5 pacientes afectas de LWD (2♂3♀; 3 púberes) con edades entre 7-13 años, con pico de GH<10 ug/l tras un test de arginina-insulina, que tratan con dosis el primer año a 0,033mg/kg/día y posterior subida de dosis hasta 0.066 mg/kg/día a partir del segundo año. En ambos años mejoró la talla (Δ 0,5 DS) y la velocidad de crecimiento (Δ 0,96 DS), aunque los autores se muestran cautos al no seguirlos hasta talla final.

Posteriormente **Shanske**⁽⁴⁾ describe un varón con traslocación del cromosoma 13 en el cromosoma Y

Estudio	Población	Dosis GH	Tiempo	Resultados
Series de casos				
Thuestad (1996)⁽³⁾	5(2♂/3♀) 3 púberes DGH	0,033 (0,033-0,06*) *2º año	2 años	Δ0,5 DS en talla (-2,92 → -2,43 DS) Δ0,96 DS en vc (-0,97 → 1,93 DS) Edad ósea y pubertad normoprogresión
Shanske (1999)⁽⁴⁾	♂8,6 años con LWD (t Y:13)	No reportada	12 meses	Δ1DS en talla (-4,3 → -3,3 DS) Δ9,3DS en vc (-3,3 → 6 DS)
Binder (2000)⁽⁵⁾	♀5,9 años	0,047	12 meses	Δ1DS en talla (-3,5 → -2,5 DS) Δ6.2 DS en vc (-2,3 → 3,9 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
	♂ 8,4 años			Δ0,9 DS en talla (-2,5 → -1,6 DS) Δ7,4DS en vc (-2 → 5,4 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
Munns (2003)⁽²¹⁾	♀8,7 años con LWD	0,028	24 me- ses	Δ0,4 en talla (-3 → -2,6 DS) Δ5,4 en vc (-2,5 → 2,9 DS) Adelanto óseo (+1,5 años) No efectos 2º ni en DM
	♀13,6 años con LWD	0,037		Δ1,1DS en talla (-3 → -1,9 DS) Δ4,8DS en vc (0,5 → 4,3 DS)** **En primer año Δ7,7 DS en vc (0,5 → 8,2 DS) EO con ligera progresión No efectos 2º ni en DM
Binder (2004)⁽³⁶⁾	5(1♂/4♀) 3 púberes	0,032 (0,025-0,035)	3,4 años (1,5-9,8 años)	Δ0,82 DS en talla ±0,34 DS
Urakami (2009)⁽⁴⁸⁾	♂ 4,7 años con LWD	0,025	17 me- ses	Δ0,8 DS en talla (-3,0 → -2,2 DS) Δ4,5 DS en vc (-1,8 → 2,7 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
	♀ 3,9 años (her- mano del ante- rior)		8 meses	Δ0,6 DS en talla (-3,3 → -2,7 DS) Δ6,7 DS en vc (-3,4 → 3,3 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
Salmon- Musial (2011)⁽⁴⁹⁾	16 totales GH:12(5♂/7♀) 7,9±3,1 años	0,045-0,055 4 con aG- nRH	4,5±2 años (1-7,6 años)	Δ1,3 DS en talla ± 0,8 DS (-2,7±0,5 DS→-1,4±0,7 DS) No afectación de desproporción (T/TS =)
	Talla adulta (n=4) (1♂/3♀)		5,8±2,1 años	Δ1 DS en talla ±0,5 DS (-2,9→-1,9 DS)
Iughetti (2012)⁽⁵⁰⁾	n=12 5♂/7♀ 67% prepúberes 37,5% DGH (n=6)	0,040	2,3±1,6 años	Δ0,6 DS en talla ± 0,32 DS (-2,41±0,71 DS→-1,81±0,87 DS) 1º año: -1,98±0,91 DS Δ2,5 DS en vc ± 1,76 DS (-1,03±1,44 DS→2,77±1,95 DS) 1º año: 2,5±1,76 DS DGH: >talla, >IMC, EO= basales vs GH- suficientes Respuesta = salvo mayor ΔIGF1 en tratamiento

Figura 7. Tratamiento con GH en pacientes con haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

Estudio	Población	Dosis GH	Tiempo	Resultados																				
Estudios randomizados																								
Blum (2007) ⁽⁶⁾	52(24♂/28♀	0,050	2 años	<table><tr><td></td><td>SHOX sin GH (n=25) 12♂/13♀</td><td>SHOX+ GH (n=27) 12♂/15♀</td><td>ST (n=26♀)</td></tr><tr><td>ΔDS talla</td><td>0,2</td><td>1,2</td><td>1,1</td></tr><tr><td>Δcm talla</td><td>10,5±0,4</td><td>16,4±0,4</td><td>15,7±0,6</td></tr><tr><td>Vc 1º año (cm/año)</td><td>5,2±0,2</td><td>8,7±0,3</td><td>8,9±0,4</td></tr><tr><td>Vc 2º año (cm/año)</td><td>5,4±0,2</td><td>7,3±0,2</td><td>7±0,2</td></tr></table> <p>Respuesta SHOX+GH=ST ≠SHOX sin GH Catch- up en EO no significativo Pubertad, desproporción, DM similar</p>		SHOX sin GH (n=25) 12♂/13♀	SHOX+ GH (n=27) 12♂/15♀	ST (n=26♀)	ΔDS talla	0,2	1,2	1,1	Δcm talla	10,5±0,4	16,4±0,4	15,7±0,6	Vc 1º año (cm/año)	5,2±0,2	8,7±0,3	8,9±0,4	Vc 2º año (cm/año)	5,4±0,2	7,3±0,2	7±0,2
	SHOX sin GH (n=25) 12♂/13♀	SHOX+ GH (n=27) 12♂/15♀	ST (n=26♀)																					
ΔDS talla	0,2	1,2	1,1																					
Δcm talla	10,5±0,4	16,4±0,4	15,7±0,6																					
Vc 1º año (cm/año)	5,2±0,2	8,7±0,3	8,9±0,4																					
Vc 2º año (cm/año)	5,4±0,2	7,3±0,2	7±0,2																					
Blum (2009) ⁽⁷⁾	Talla final SHOX vs ST		Mínimo 2 años	<table><tr><td></td><td>SHOX (n=14) 2♂/12♀ 13 LWD 79% prepúber</td><td>ST (n=158♀) 90% prepúber</td></tr><tr><td>Dosis GH (mg/kg/d)</td><td>0,035</td><td>0,044</td></tr><tr><td>Tiempo GH (años)</td><td>4,7±2,3</td><td>5,6±2,3</td></tr><tr><td>ΔDS talla</td><td>1,1±0,7 (-3,3±0,9→ -2,2±0,8 DS)</td><td>1,2±0,1 (-2,9±0,8→ -1,7±0,8 DS)</td></tr><tr><td>Δcm talla</td><td>27,7±1,1</td><td>27,6±0,3</td></tr><tr><td>EO-EC (años)</td><td>-1,5±1,4→ 0,8±1,4 DS</td><td>-1,6±1,2→ -1,2±1,4 DS</td></tr></table> <p>SHOX = ST SHOX menor tiempo de tratamiento por >ΔEO</p>		SHOX (n=14) 2♂/12♀ 13 LWD 79% prepúber	ST (n=158♀) 90% prepúber	Dosis GH (mg/kg/d)	0,035	0,044	Tiempo GH (años)	4,7±2,3	5,6±2,3	ΔDS talla	1,1±0,7 (-3,3±0,9→ -2,2±0,8 DS)	1,2±0,1 (-2,9±0,8→ -1,7±0,8 DS)	Δcm talla	27,7±1,1	27,6±0,3	EO-EC (años)	-1,5±1,4→ 0,8±1,4 DS	-1,6±1,2→ -1,2±1,4 DS		
	SHOX (n=14) 2♂/12♀ 13 LWD 79% prepúber	ST (n=158♀) 90% prepúber																						
Dosis GH (mg/kg/d)	0,035	0,044																						
Tiempo GH (años)	4,7±2,3	5,6±2,3																						
ΔDS talla	1,1±0,7 (-3,3±0,9→ -2,2±0,8 DS)	1,2±0,1 (-2,9±0,8→ -1,7±0,8 DS)																						
Δcm talla	27,7±1,1	27,6±0,3																						
EO-EC (años)	-1,5±1,4→ 0,8±1,4 DS	-1,6±1,2→ -1,2±1,4 DS																						
Blum (2013) ⁽⁸⁾	Talla final SHOX vs ST Estudio extendido de (6)	0,052±0,002		<table><tr><td></td><td>SHOX (n=12+16) 13♂/15♀ 17 LWD/11 ISS</td><td>ST (n=19♀)</td></tr><tr><td>Tiempo GH (años)</td><td>6±0,2</td><td>7,4±1,4</td></tr><tr><td>ΔDS talla*</td><td>1,34±0,18 (talla final -2,11±0,18DS)</td><td>1,32±0,22 (talla final -2,12±0,18DS)</td></tr><tr><td>Δcm talla*</td><td>39,2±1,4</td><td>36,6±1,6</td></tr></table> <p><small>*Ajustado a talla inicial y edad al inicio del tratamiento con GH y dosis.</small></p> <p>Respuesta SHOX+GH=ST Vc superior en 1º año. Avance óseo (0,9→1). Pubertad normal</p>		SHOX (n=12+16) 13♂/15♀ 17 LWD/11 ISS	ST (n=19♀)	Tiempo GH (años)	6±0,2	7,4±1,4	ΔDS talla*	1,34±0,18 (talla final -2,11±0,18DS)	1,32±0,22 (talla final -2,12±0,18DS)	Δcm talla*	39,2±1,4	36,6±1,6								
	SHOX (n=12+16) 13♂/15♀ 17 LWD/11 ISS	ST (n=19♀)																						
Tiempo GH (años)	6±0,2	7,4±1,4																						
ΔDS talla*	1,34±0,18 (talla final -2,11±0,18DS)	1,32±0,22 (talla final -2,12±0,18DS)																						
Δcm talla*	39,2±1,4	36,6±1,6																						
Donze (2015) ⁽⁵²⁾	SHOX: intragen vs enhancer	0,044-0,049	1-4 años	<table><tr><td></td><td>SHOX (n=25) 8♂/17♀</td><td>Enhancers (n=8) 5♂/3♀</td></tr><tr><td>Dosis GH (mg/kg/d)</td><td>0,049</td><td>0,044</td></tr><tr><td>ΔDS talla 1º año</td><td>0,6±0,2 (5,1±1→-8,9±1cm/año)</td><td>0,8±0,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)</td></tr><tr><td>ΔDS vc 1º año (cm/año)</td><td>3,1±1,6 (5,1±1→-8,9±1cm/año)</td><td>4,6±2,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)</td></tr></table> <p>SHOX < enhancers Avance óseo (0,1 año), desproporción e IGF1 similares con el tratamiento.</p>		SHOX (n=25) 8♂/17♀	Enhancers (n=8) 5♂/3♀	Dosis GH (mg/kg/d)	0,049	0,044	ΔDS talla 1º año	0,6±0,2 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	0,8±0,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)	ΔDS vc 1º año (cm/año)	3,1±1,6 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	4,6±2,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)								
	SHOX (n=25) 8♂/17♀	Enhancers (n=8) 5♂/3♀																						
Dosis GH (mg/kg/d)	0,049	0,044																						
ΔDS talla 1º año	0,6±0,2 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	0,8±0,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)																						
ΔDS vc 1º año (cm/año)	3,1±1,6 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	4,6±2,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)																						
Metananálisis																								
Massart (2013) ⁽⁵¹⁾	66 (♂42,9%/♀57,1%)	0,03-0,047		<p>ΔDS-talla media de 0,165 (12 meses) *signif</p> <p>ΔDS-talla media de 0,838 (24 meses) ΔDS-talla media de 0,820 (talla adulta) Edad ósea: normoprogresión No efectos secundarios</p>																				
GH y aGnRH																								
Ogata (2001) ⁽⁵³⁾	♂ 7,2 años	GH 0,024 aGnRH 60ug/kg/m	12 meses	Δ1,1 DS en talla (-3,9 → -2,8 DS) Δ8,9 DS en vc(-2,5 → 6,4 DS)																				
	♀ 6,7 años		GH:4 años a G n R H : 1 año	Δ0,9 DS en talla(-3,3 → -2,4 DS) Δ3,9 DS en vc en 2º año(-3 → 0,9 DS)																				
	♀ 6 años		GH:8 años a G n R H : 3 años	Δ0 DS en talla (-4,4 → -4,4 DS) Poca variación en vc																				
Scalco (2010) ⁽⁵⁴⁾		GH 0,050 aGnRH 3,75 mg/m	GH 3,8±1,1 años aGnRH 2,8±1,8 años	<table><tr><td></td><td>SHOX sin tto (n=5) 3♂2♀ 11,4±1,4 años</td><td>aGnRH+GH (n=5) 1♂4♀ 11,8±2,1 años</td></tr><tr><td>DS talla</td><td>1,2±0,7</td><td>2,3±1,3</td></tr><tr><td>Δ DS talla</td><td>-1,2±0,4</td><td>0,6±0,4</td></tr></table> <p>Tratados > no tratados</p>		SHOX sin tto (n=5) 3♂2♀ 11,4±1,4 años	aGnRH+GH (n=5) 1♂4♀ 11,8±2,1 años	DS talla	1,2±0,7	2,3±1,3	Δ DS talla	-1,2±0,4	0,6±0,4											
	SHOX sin tto (n=5) 3♂2♀ 11,4±1,4 años	aGnRH+GH (n=5) 1♂4♀ 11,8±2,1 años																						
DS talla	1,2±0,7	2,3±1,3																						
Δ DS talla	-1,2±0,4	0,6±0,4																						

Figura 7. Continuación.

con generación de un cromosoma Y dicéntrico, resultante en depleción del gen SHOX, donde el tratamiento durante un año también mejora la velocidad de crecimiento y talla.

Binder ⁽⁵⁾ evalúa el efecto del tratamiento con GH a dosis similares al ST (0,047 mg/kg/día) durante un año en dos pacientes con talla baja prepuberales como consecuencia de la mutación C674T en SHOX. Observa nuevamente tanto un incremento de talla, aproximadamente en 1 DS, como de velocidad de crecimiento. Nótese que la afectación en talla era mayor en el caso femenino a pesar de ser más joven (figura 7). No se encontraron efectos secundarios y la maduración ósea fue concordante. Ya apreciaron que el crecimiento en extremidades inferiores fue algo menor en relación al tronco evidenciado en mediciones similares de segmento inferior e incremento de la talla sentado.

Munns ⁽²¹⁾ amplía el tiempo de seguimiento del tratamiento a 24 meses, en dos mujeres con LWD previo al tratamiento quirúrgico de su DM. Es un estudio interesante ya que no sólo estudian el efecto de la GH sobre la talla durante más tiempo, sino también en la desproporción corporal. El segundo caso presenta mejor respuesta de crecimiento ($\Delta 1,1$ DS de talla vs $0,4$ DS del primer caso), a expensas de miembros inferiores. Esto es diferente para el primer caso, prepúber, cuyo crecimiento es más patente en tronco y envergadura. Los autores sugieren el impacto de la mayor dosis de GH unido al estirón puberal, como factores condicionantes de un crecimiento superior para el caso 2; así como el crecimiento relativo a expensas del segmento inferior de esta etapa, como posible explicación a la diferente respuesta en las proporciones corporales entre ambos casos. Otra observación señalada, que posteriormente se discutirá, es que el efecto de la GH en la mejoría de la velocidad de crecimiento es mayor durante el primer año de tratamiento (caso 2). No se observaron efectos deletéreos, incluso en la progresión de la DM, aunque sí notificaron relativo avance de la edad ósea para el primer caso.

Nuevamente, **Binder** ⁽³⁶⁾ en 2004 en un estudio descriptivo de 20 familias con LWD, comenta 5 pacientes (1 varón/4 mujeres) tratados con GH. Aportan que la media de tiempo fue superior frente a los estudios anteriores: 3,4 años (1,5-9,8 años), pero la dosis de GH fue variable y baja: a $0,033$ mg/kg/día ($0,025$ - $0,035$). Observa estos pacientes hasta prácticamente talla final con una ganancia media de talla de $0,82$ DS. Pese a que este estudio ofrece un tiempo mayor de seguimiento, es preciso interpretar estos datos con cautela, puesto que se trata de un estudio no randomizado, 3 de 5 pacientes se encontraban ya en etapa puberal y por ello, con menor potencial de crecimiento, y las dosis de GH fueron bajas frente a las que se emplearán poste-

riormente. Ello se traduce en un resultado final interindividual muy variable.

Urakami ⁽⁴⁸⁾ también publica resultados favorables del tratamiento en dos hermanos a dosis aún más bajas ($0,025$ mg/kg/día), señalando un efecto positivo tiempo-dependiente aunque a corto plazo.

El grupo de **Salmon-Musial** ⁽⁴⁹⁾ realiza un descriptivo de una cohorte francesa donde ofrecen datos de 16 pacientes tratados con GH, 4 además con análogos de GnRH con 5 pacientes con datos de talla adulta. Analizando aquellos con tratamiento exclusivo de GH, la ganancia media en términos de DS de talla de la muestra fue $1,3 \pm 0,8$ DS. Las dosis empleadas fueron similares al ST, entre $0,045$ - $0,055$ mg/kg/día durante un tiempo medio de seguimiento $4,5 \pm 2$ años (1-7,6 años), siendo bien tolerado. De los 4 pacientes tratados con GH exclusiva evaluados hasta talla adulta la ganancia media fue $+1$ DS (media de tratamiento $5,8 \pm 2,1$ años), aunque dos de ellos permanecieron debajo de -2 DS (ambos casos partían de una talla basal $>-3,5$ DS).

Finalmente dentro de los estudios englobados como series de casos habría que mencionar el de **lughetti** ⁽⁵⁰⁾, que estudia a 12 pacientes (5♂/7♀), 67% prepúberes, tratados con dosis media de $0,040$ mg/kg/día una duración de $2,3 \pm 1,6$ años, objetivando un incremento significativo de DS-talla ($0,6$ DS $\pm 0,32$ DS) y DS-velocidad de crecimiento ($2,5 \pm 1,76$ DS), ambos desde el primer año de tratamiento. La edad ósea y los niveles de IGF1 también crecieron de manera significativa entre la primera y última visitas. Lo interesante del estudio es que constata un 37,5% de déficit de GH añadido entre los SHOX (2 picos GH <10 ug/l en test de arginina, clonidina o L-dopa), en los que notificaron mayor talla basal (quizá por diagnóstico más precoz) e IMC. Lo curioso es que al comparar deficitarios vs suficientes de GH dentro de la población SHOX, la respuesta al tratamiento con GH fue *similar* a pesar de existir mayor respuesta sérica en los niveles de IGF1 intragrupal en el subgrupo deficitario. Sin embargo no encontraron diferencias en Δ IGF1 entre ambos subgrupos, así como en la edad ósea basal y su progresión durante el tratamiento. No existieron efectos secundarios y la DM no empeoró (presente en 50% al inicio del estudio). Globalmente señalan que el beneficio del tratamiento en la talla depende de la edad cronológica y edad ósea al inicio (de manera inversa: a menor edad, mayor talla final) y proporcional a la talla basal de partida; y que no existe resistencia a la acción de GH objetivado en la mejoría de los niveles IGF1 tras tratamiento ($-0,57 \pm 1,23$ a $0,63 \pm 1,63$ DS) como a continuación se aludirá en el estudio de Blum ⁽⁶⁾.

Hasta el 2007 no se publican estudios randomizados a mayor escala, multicéntricos, liderados por

el grupo de **Blum** ⁽⁶⁾. En este primer estudio se seleccionaron 52 pacientes con haploinsuficiencia de gen *SHOX* prepúberes, con talla baja (<-2 DS) o bien, talla *SHOX* tratado con GH (n=27), sin GH (n=25) y comparan con otro subgrupo de ST (n=26) con una edad similar basal en torno a 7,4 años, siendo la única diferencia la talla diana menor para los pacientes con haploinsuficiencia de *SHOX* en comparación con el ST, explicado por los investigadores por la transmisión hereditaria del defecto de *SHOX* por de alguno de los progenitores.

La respuesta en velocidad de crecimiento e incremento en DS-talla es similar para aquellos *SHOX* tratados con respecto al ST, y significativamente diferente frente al subgrupo no tratado; ello ya patente desde los primeros 3 meses de tratamiento. Hasta un 41% de los pacientes *SHOX* tratados y un 31% de los ST tratados superan las -2 DS al finalizar el 2º año, hecho no presente en los *SHOX* no tratados.

No encontraron diferencias ligadas a sexo, si bien parece que los varones *SHOX* crecían algo más rápido durante el primer año de tratamiento. Así mismo no encontraron significación estadística en el grupo de *SHOX* tratados con GH, comparando aquellos definidos como ISS vs LWD, aunque la respuesta intragrupo en ISS fue superior.

A pesar de notar cierto *catch-up* óseo en el grupo *SHOX* tratado no fue muy diferente respecto al que no (ratio EO/EC $1,34 \pm 0,7$ vs $1,16 \pm 0,9$, p 0,167), ambos partiendo de un año de retraso óseo basalmente. No evidenciaron progresión de la pubertad de manera discordante, ni en la desproporción corporal ni en la DM.

Un estudio más detallado sobre los efectos radiológicos del tratamiento con GH en esta población de estudio fue publicado por **Child** ⁽⁴²⁾ en el que globalmente señalan que no existió un empeoramiento radiológico de los pacientes tratados. Curiosamente objetivaron a nivel basal mayor acortamiento de 4-5º metacarpianos y más expresión en extremidades inferiores (mayor hipertrofia de cóndilo femoral interno y tuberosidad tibial) para las pacientes con ST, hallazgos que se atenuaron tras los dos años de tratamiento con GH; así como la piramidalización del carpo. Como ya se ha señalado previamente los *SHOX* presentaron mayor incurvación radial que las ST, persistente tras dos años de tratamiento, sin presentar diferencias dependientes de la GH.

Volviendo al estudio de **Blum** ⁽⁶⁾ los ratios IGF1/BP3 aumentaron en el grupo con GH de manera balanceada, lo que se sustenta como parámetro de seguridad para el tratamiento. Documentan un aumento de IGF1 >2DS para un 37% de los *SHOX* tratados y un 35% de los ST al menos una vez durante

su seguimiento. La interpretación de este hecho se argumenta por algunos investigadores como una resistencia de *SHOX* como displasia ósea, si bien los autores de este estudio especulan sobre un componente añadido de expresión de IGF1 *SHOX* mediada. De tal manera se explicarían los valores bajos basales pretratamiento de los pacientes con defecto en gen *SHOX* y la respuesta eficaz al tratamiento con GH, como en el estudio de **lughetti** ⁽⁵⁰⁾. Posiblemente las dosis altas sean un factor coadyuvante a esta cuestión. Otros efectos secundarios del tratamiento con GH fueron recogidos, la mayoría banales, excepto en el subgrupo de pacientes con ST (2 escoliosis y una fractura de clavícula).

En 2009, **Blum** ⁽⁷⁾ publica por primera vez datos sobre *talla final* de una cohorte de *SHOX* tratados (n=14, 13 LWD, 12 mujeres) con dosis 0,035 mg/kg/día una media de $4,7 \pm 2,3$ años; comparándola con 158 ST, tratados a dosis mayores y durante más tiempo (0,044 mg/kg/día, duración $5,6 \pm 2,3$ años). Las conclusiones que obtienen es que la ganancia en DS-talla vuelve a ser similar entre ambos grupos (*SHOX*: $1,1 \pm 0,7$ vs ST: $1,2 \pm 0,1$ DS), equivalente a unos 7 cm, a pesar de que el subgrupo *SHOX* reciben tratamiento con dosis menores y con menor duración (aproximadamente un año menos). Ello es debido al adelanto óseo que experimentaron los *SHOX*, quizá influenciado por la inducción puberal controlada en el caso de las ST. Por otro lado, pese a que la ganancia fue similar la talla final fue menor en los *SHOX*, condicionado quizá al partir de una talla basal menor. Ello posiblemente pueda explicarse a un sesgo de selección para el estudio de estos pacientes y su tratamiento, respaldado por la alta proporción de LWD de la cohorte *SHOX* (13 de 14 tratados).

Al margen de este estudio de 2009, el grupo de **Blum** realiza un seguimiento extendido a aquellos pacientes del estudio de 2007 ⁽⁶⁾ hasta talla final, presentando sus resultados en 2013 ⁽⁸⁾. Rescata a ese subgrupo de *SHOX* no tratados (n=23), iniciando tratamiento con GH aunque con dos años de retraso medio, y los suma a los que ya estaban con tratamiento (n=26) y compara la respuesta nuevamente con aquellas tratadas con diagnóstico de ST (n=24). De cada subgrupo llegan finalmente un total de 47 individuos a talla final (12/12/19 respectivamente).

Los beneficios en talla volvieron a ser similares entre el grupo total de *SHOX* tratados frente al ST (*SHOX*: $1,34 \pm 0,18$ DS vs ST: $1,32 \pm 0,22$ DS); ello a pesar de que el grupo de los *SHOX* arrastraban ese decaje de retraso de tratamiento de aproximadamente 2,2 años (*SHOX* totales: 6 ± 2 años vs ST: $7,4 \pm 1,4$ años) con una ganancia similar en cm y no significativa al comparar ambos grupos (*SHOX*: $39,2 \pm 1,4$ cm vs ST: $36,6 \pm 1,6$ cm). La velocidad de creci-

miento fue similar entre los grupos e incrementada respecto a su basal, especialmente durante el primer año de tratamiento. Los *SHOX* crecieron más constantemente a lo largo de los cinco primeros años, mientras que las ST crecieron principalmente los dos primeros, alcanzando luego un *plateau*. Los autores del trabajo no sugieren explicación a este hecho. Quizá pudiera ser por la existencia de otros factores condicionantes del ritmo de crecimiento en las ST, como por ejemplo la disgenesia gonadal y su tratamiento, realizada a criterio de los participantes en el estudio.

Así hasta un 57% de los *SHOX* y un 32% de las ST presentaron talla final por encima de -2 DS. No hubo diferencias significativas al cotejar los datos de pacientes con LWD e ISS, aunque éstos últimos parece que mejoraron más la talla (Δ talla-DS $1,4 \pm 0,9$ vs $1,2 \pm 0,9$), hecho ya señalado en el estudio inicial de 2007⁽⁶⁾.

De los pacientes que no llegaron a talla final tras el inicio del estudio (*no completadores*: $n=9=4/5/1=14\%$) observaron que el inicio fue a una edad menor (*no completadores*: $5,2 \pm 1,6$ años vs *SHOX*: $9,2 \pm 2,4$ años) y por ello, no les dio tiempo a finalizar su tratamiento hasta talla adulta al cierre del estudio; pero curiosamente los beneficios en talla fueron algo mayores (Δ talla-DS *no completadores*: $2,5 \pm 1,1$ vs *SHOX*: $1,3 \pm 0,9$), estando un 78% por encima -2 DS en el tiempo del cierre del estudio (vs 57% *SHOX* en talla final). Los autores aluden a un efecto *tiempo dependiente* de la GH. Ello también se avalaría por las diferencias –si bien, no significativas– entre el grupo *SHOX* que inició tratamiento dos años más tarde en comparación con el que mantuvo el tratamiento desde el principio (Δ talla-DS: $1,06 \pm 0,92$ vs $1,39 \pm 0,8$).

Un 25% *SHOX* y un 16% de ST fueron *no respondedores*, definidos como respuesta inferior a 0,5 DS en incremento de talla tras el tratamiento. Los autores explican esta posible falta de respuesta a ser no cumplidores (<80% de las dosis estipuladas) ya que muchos presentaban edad avanzada y fenotipo acusado al inicio del mismo y valores bajos de somatomedinas séricas. Por otro lado sugieren la coexistencia de posibles alteraciones añadidas en el eje somatotrope (defectos en *FGFR3* o *IGF1R*) como posibles causas de resistencia adicionales.

En cuanto a otros parámetros del tratamiento se observó el mismo *catch-up* óseo en los tres primeros años, al igual que en los estudios anteriores, si bien no creen que pueda suponer un impacto en talla final a la vista de sus resultados, y lo superponen al ocurrido para otras indicaciones de tratamiento con GH. Así mismo la pubertad fue normal en su inicio y *tempo*.

Hasta un 47% *SHOX* y un 42% ST presentaron evolutivamente al menos una determinación de IGF1 por encima de 2 DS, que relacionaron como efecto dosis dependiente, paralelo al de otras indicaciones a esas dosis. En cuanto a efectos secundarios, en 13 pacientes (6 *SHOX*, 7 ST) fueron notificados escoliosis y crecimiento de manos atribuidos directamente a la GH; y artralgias, escoliosis e hipotiroidismo, posiblemente vinculados a GH en 5 *SHOX* y 6 ST. Hasta 16 neoplasias benignas fueron documentadas en 13 pacientes (nevus melanocíticos, papilomas o epitelomas). Los autores son cautos en este aspecto aludiendo a la posibilidad de una baja tasa de efectos secundarios serios debido al tamaño muestral limitado del estudio.

Otras limitaciones del estudio son la inexistencia de un grupo control sin tratamiento por motivos éticos, la posibilidad nuevamente de un sesgo de selección en la detección y tratamiento de los LWD, clasificados además bajo este fenotipo a criterio del clínico; así como el tratamiento no estandarizado de la sustitución estrogénica en el ST entre los distintos centros participantes. Otra cuestión que más adelante se discutirá es que debido a la cronología en el descubrimiento genético de las zonas *enhancer* de los pacientes con sospecha de alteración en el gen *SHOX*, este análisis no fue efectuado en la población incluida en este estudio. Aun así es el estudio más amplio y largo sobre el efecto de la GH en la población *SHOX*.

Massart⁽⁵¹⁾ realiza un metaanálisis con estudios previamente detallados (recogida hasta 2012: $n=66$ pacientes la mayoría prepuberales (♂42,9%/♀57,1%), dosis de GH variables 0.03-0,047 mg/kg/día) encontrando una media de Δ DS-talla de 0,165 a los 12 meses y de 0,838 a los 24 meses, mantenida en 0,820 en aquellos seguidos hasta talla final, aunque sólo apreciaron diferencias significativas para el corte de 12 meses. Señalan que la edad ósea es de progresión acorde, sin efectos secundarios reseñables. Sin embargo constatan las limitaciones de los estudios analizados con escasez de datos, pocos casos y poco tiempo de seguimiento (sólo cuatro estudios documentan efecto del tratamiento con duración >24 meses), y realmente dosificación del efecto sólo en tres de ellos; dejando nuevamente el efecto de los *enhancer* o reguladores como cuestión abierta.

Hasta la fecha, el único estudio –retrospectivo– que ha publicado la respuesta a GH en relación a estas zonas reguladoras es el realizado por el grupo danés de **Donze**⁽⁵²⁾ en 2015. Estudian el crecimiento de 49 pacientes con haploinsuficiencia del gen *SHOX*, 37 en *SHOX* y 12 exclusivamente en zonas *enhancer* y observan su respuesta a dosis de GH similares a los estudios de **Blum** durante 4 años. En el descriptivo basal ya objetivaron diferencias en

cuanto a que a pesar de que la afectación en la talla era similar (*SHOX* $-2,6 \pm 0,8$ DS vs *enhancers* $-2,3 \pm 0,8$ DS), los *enhancer* eran más proporcionados, objetivado en un ratio talla sentado/talla (*SHOX* $3,2 \pm 1,1$ DS vs *enhancers* $1,9 \pm 1,3$ DS); o ratio extremidades/tronco (*SHOX* $2,43 \pm 0,2$ DS vs *enhancers* $2,57 \pm 0,2$ DS); sin embargo, el acortamiento en braza fue similar entre ambos (ratio braza/talla $0,95$ vs $0,96 \pm 0,03$). Curiosamente los progenitores afectados arrastraron el mismo fenómeno, siendo los *SHOX* más desproporcionados, y en este caso, sí fueron más bajos. La deformidad de Madelung fue similar entre los *SHOX* y *enhancers*.

Al comparar la respuesta a GH en el primer año los *enhancer* crecieron más, más rápido y mejor, expresado como Δ DS-talla, Δ DS-velocidad de crecimiento y en el *LoR*, parámetro que define la capacidad de respuesta a GH (los autores tomaron como referencia la *LoR* del ST en los cuatro primeros años de tratamiento, basado en los estudios anteriores de respuesta similar entre *SHOX* y ST). Para el resto de los años se vio una tendencia similar, aunque menor en términos absolutos como en los estudios anteriores, sin encontrar diferencias entre los grupos, quizá atribuidas al descenso del tamaño muestral en las sucesivas comparativas. Los valores de IGF1, adelanto óseo (0,1 años de avance) y desproporción fueron similares durante el tiempo.

Los autores explican esta mejor capacidad de respuesta al tratamiento con GH en el caso de los afectados en zonas *enhancer*, a la integridad final del gen *SHOX*, que posibilitaría la acción de la GH, y el menor fenotipo de este grupo de pacientes frente a los *SHOX*. Concluyen como limitaciones de su estudio el ya mencionado sesgo de selección para LWD, el ser retrospectivo, critican que finalmente sólo fueron válidos un 40% de los inicialmente seleccionados y la falta de una cohorte control sin GH.

Como apunte final citaremos dos trabajos que muestran el tratamiento combinado de GH junto con el empleo de aGnRH, basados en la pérdida de potencial de crecimiento que muestran estos pacientes durante la pubertad, potenciado por el papel estrogénico^(12,14). **Ogata**⁽⁵³⁾ es la primera alusión a este tratamiento combinado en la literatura, publicando los resultados de tres pacientes (uno sólo con GH y otros dos GH y aGnRH), ofreciendo resultados muy dispares. El último de los casos no presenta beneficio terapéutico, apuntando a un tratamiento tardío una vez instaurado un fenotipo acusado. **Scalco**⁽⁵⁴⁾ ofrece la referencia más amplia y reciente de este tratamiento combinado, comparando la talla final de 5 pacientes tratados frente a otros 5 sin él, apreciando diferencias significativas en talla final, ello a pesar de tener menor talla genética y peor talla predicha inicial en el grupo tratado. No hubo progresión de la DM (2/5 en cada subgru-

po) ni en la desproporción. Sólo en la serie de **Salmon-Musial**⁽⁴⁹⁾ existen otros cuatro casos citados con tratamiento combinado, si bien los autores tampoco evalúan su respuesta de manera diferencial. Son precisos más estudios en series más amplias para esclarecer el efecto de esta terapia combinada, siendo un interés añadido la posible influencia sobre la DM o desproporción, especialmente previo al desarrollo de un fenotipo más intenso.

Comentarios finales

A lo largo de este artículo se han abordado las principales referencias en la literatura acerca del tratamiento con GH en los pacientes con alteración del gen *SHOX*. La mayoría de los trabajos coinciden en una mejoría en la talla y velocidad de crecimiento, si bien son escasos los estudios randomizados, con tamaño muestral importante y con seguimiento hasta talla adulta de estos pacientes^(6-8,51).

La mayoría de los autores coinciden en una respuesta marcada durante el primer año de tratamiento, y parece que la dosis y duración del mismo influyen positivamente en el resultado de la talla final^(8,50).

En cuanto a la respuesta diferencial entre aquellos pacientes con ISS y LWD no se menciona en los diferentes estudios citados salvo en el de Blum^(6,8) con cierta respuesta superior en los ISS, sin apreciarse diferencias significativas entre ambos subgrupos. La limitación fundamental de esta comparación es que la clasificación en ISS o LWD fue asignada por parte de los distintos médicos de cada centro investigador. Además desde un punto de vista pragmático, en estadios prepuberales será difícil prever la evolución hacia ISS o LWD hasta etapas más avanzadas del desarrollo para cada tipo de paciente, y aunque la información familiar pueda ser orientativa, hemos de recordar la variabilidad clínica que ofrecen este tipo de displasias.

En cuanto a la evolución de la desproporción, no parecen existir diferencias significativas para los tratados en los estudios con número de casos más amplios^(6,49,52). Nuevamente existen pocos trabajos con medición de segmentos corporales, talla sentado o envergadura, y la necesidad de tablas de referencia estandarizadas para proceder a su comparativa son escasas.

En cuanto a las diferencias entre las mutaciones en gen *SHOX* vs *enhancers* sólo existe un trabajo hasta la fecha centrado en este aspecto⁽⁵²⁾. Dado que la descripción de estas zonas reguladoras son relativamente recientes, y las interacciones que ofrecen son complejas, primero serán necesarios estudios de fenotipo para dilucidar, posteriormente, cuál puede ser la respuesta potencial de la hormona de

crecimiento en estos pacientes con afectación en *enhancers*, y si resulta equiparable a las de los defectos del propio gen *SHOX*. En este trabajo parece que los afectos en zonas *enhancer* presentaron una mejor capacidad de respuesta, más rápida y superior aunque los pacientes no fueron evaluados hasta talla adulta.

En general, en la mayoría de estudios la edad ósea mostró *catch-up* fundamentalmente en los primeros años de tratamiento^(6-8,21,50). Para aquellos estudios seguidos hasta talla adulta los autores hacen extrapolable el adelanto óseo al que sucede para otras indicaciones de tratamiento con GH y no creen que limiten el resultado en términos de talla final^(7,8). En el metaanálisis elaborado por Massart⁽⁵¹⁾ la edad ósea progresó cronológicamente. Para la deformidad de Madelung la mayoría de los autores sugieren que no se incrementa ni en frecuencia ni en intensidad durante el tratamiento, si bien sólo existe un solo trabajo centrado en los aspectos radiológicos de los pacientes con GH, siendo la crítica principal hacia este estudio el escaso tiempo de seguimiento (2 años), siendo además el punto de partida en etapa prepuberal⁽⁴²⁾. La limitación de estudios ulteriores en esta línea vendrá dada por la inexistencia de un grupo control sin tratamiento con características de talla, y por tanto, de fenotipo similares, que permita conocer la historia natural en la evolución *per se* de la DM y compararla con aquellos que opten por el tratamiento hormonal. Por ello durante el seguimiento del tratamiento de estos pacientes es primordial la realización de radiografías seriadas con inclusión de antebrazo y vigilar la aparición de artralgias en este nivel.

A pesar del relativo avance óseo previamente mencionado, la pubertad fue normal para los pacientes estudiados. En cuanto a los efectos secundarios el estudio más completo es el de **Blum**⁽⁶⁾, siendo fundamentalmente, artralgias, escoliosis e hipotiroidismo, además de aumento de partes acras; aunque el tamaño muestral obliga a ser cauto en relación al riesgo de neoplasias y efectos secundarios más infrecuentes tal como recalcan los autores.

Los niveles de IGF1 han de ser vigilados puesto que existe un porcentaje de pacientes donde se exceden >2DS, para algunos investigadores explicado por un componente de resistencia, para otros quizá en relación a un efecto en parte debido a la acción del gen *SHOX* influenciado por las dosis altas de GH^(6,8). Un estudio interesante en este aspecto es el de Iughetti⁽⁵⁰⁾ donde muestra que incluso en los pacientes deficitarios para GH la respuesta es similar, lo que restaría papel a la hipótesis de la resistencia a GH de estos pacientes.

Por tanto serán necesarias más investigaciones tanto a nivel fenotípico como series más amplias

para evaluar la respuesta y efectos secundarios del tratamiento con GH en los pacientes con alteraciones de gen *SHOX*, integrando los conocimientos en genética molecular actuales. Globalmente, los estudios realizados hasta la fecha adolecen de sesgos de selección, falta de grupo control sin GH y ser generalmente retrospectivos como principales limitaciones. De especial interés serán definir aquellos parámetros predictores de una respuesta eficaz para optimizar el tratamiento de estos pacientes. Queda por esclarecer el papel de los análogos de GnRH tanto en la evolución de la talla como de la desproporción, así como su pauta de inicio, duración y dosificación.

Referencias bibliográficas

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 May;16(1):54–63.
2. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997 Aug;6(8):1341–7.
3. Thuestad IJ, Ivarsson SA, Nilsson KO, Wattsgård C. Growth hormone treatment in Léri-Weill syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Jan;9(2):201–4.
4. Shanske A, Ellison J, Vuguin P, Dowling P, Wasserman E, Heinrich J, et al. Deletion of the pseudoautosomal region in a male with a unique Y;13 translocation and short stature. *Am J Med Genet.* 1999 Jan 1;82(1):34–9.
5. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):245–9.
6. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. 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 Jan;92(1):219–28.
7. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res.* 2009 Jan;71(3):167–72.
8. 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 Aug;98(8):E1383–92.

9. Sabherwal N, Schneider KU, Blaschke RJ, Marchini A, Rappold G. Impairment of SHOX nuclear localization as a cause for Léri-Weill syndrome. *J Cell Sci.* 2004 Jun 15;117(Pt 14):3041–8.

10. Schneider KU, Marchini A, Sabherwal N, Röth R, Niesler B, Marttila T, et al. Alteration of DNA binding, dimerization, and nuclear translocation of SHOX homeodomain mutations identified in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *Hum Mutat.* 2005 Jul;26(1):44–52.

11. Durand C, Roeth R, Dweep H, Vlatkovic I, Decker E, Schneider KU, et al. Alternative splicing and nonsense-mediated RNA decay contribute to the regulation of SHOX expression. *PLoS One.* 2011 Jan;6(3):e18115.

12. Munns CJF, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, et al. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):4130–5.

13. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000 Mar 22;9(5):695–702.

14. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4613–21.

15. Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 May;9 Suppl 2:733–8.

16. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1402–6.

17. 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 May;44(5):306–13.

18. Belin V, Cusin V, Viot G, Girlich D, Toutain A, Moncla A, et al. SHOX mutations in dyschondro-

steosis (Leri-Weill syndrome). *Nat Genet.* 1998 May;19(1):67–9.

19. Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006 Jun;16(3):233–9.

20. Lien S, Szyda J, Schechinger B, Rappold G, Arnheim N. Evidence for heterogeneity in recombination in the human pseudoautosomal region: high resolution analysis by sperm typing and radiation-hybrid mapping. *Am J Hum Genet.* 2000 Mar;66(2):557–66.

21. Munns CFJ, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, Williams B, Berry M, et al. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Sep;16(7):987–96.

22. Durand C, Bangs F, Signolet J, Decker E, Tickle C, Rappold G. Enhancer elements upstream of the SHOX gene are active in the developing limb. *Eur J Hum Genet.* 2010 May;18(5):527–32.

23. Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Rodríguez-Estevez A, Rica-Etxebarria I, Gracia R, Campos-Barros A, et al. Identification of the first PAR1 deletion encompassing upstream SHOX enhancers in a family with idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):125–7.

24. Fukami M, Kato F, Tajima T, Yokoya S, Ogata T. Transactivation function of an approximately 800-bp evolutionarily conserved sequence at the SHOX 3' region: implication for the downstream enhancer. *Am J Hum Genet.* 2006 Jan;78(1):167–70.

25. Sabherwal N, Bangs F, Röth R, Weiss B, Jantz K, Tiecke E, et al. Long-range conserved non-coding SHOX sequences regulate expression in developing chicken limb and are associated with short stature phenotypes in human patients. *Hum Mol Genet.* 2007 Jan 15;16(2):210–22.

26. Chen J, Wildhardt G, Zhong Z, Röth R, Weiss B, Steinberger D, et al. Enhancer deletions of the SHOX gene as a frequent cause of short stature: the essential role of a 250 kb downstream regulatory domain. *J Med Genet.* 2009 Dec;46(12):834–9.

27. Benito-Sanz S, Royo JL, Barroso E, Paumard-Hernández B, Barreda-Bonis AC, Liu P, et al. Identification of the first recurrent PAR1 deletion in Léri-Weill dyschondrosteosis and idiopathic short stature reveals the presence of a novel SHOX enhancer. *J Med Genet.* 2012 Jul;49(7):442–50.

28. Thomas NS, Harvey JF, Bunyan DJ, Rankin J, Grigoriou G, Bruno DL, et al. Clinical and molecular characterization of duplications encompassing the

- human SHOX gene reveal a variable effect on stature. *Am J Med Genet A*. 2009 Jul;149A(7):1407–14.
29. 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 Feb;96(2):E404–12.
 30. Hirschfeldova K, Solc R, Baxova A, Zapletalova J, Kebrdlova V, Gaillyova R, et al. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis. *Gene*. 2012 Jan 10;491(2):123–7.
 31. Langer LO. Mesomelic dwarfism of the hypoplastic ulna, fibula, mandible type. *Radiology*. 1967 Oct;89(4):654–60.
 32. Fukami M, Okuyama T, Yamamori S, Nishimura G, Ogata T. Microdeletion in the SHOX 3' region associated with skeletal phenotypes of Langer mesomelic dysplasia in a 45,X/46,X,r(X) infant and Leri-Weill dyschondrosteosis in her 46,XX mother: implication for the SHOX enhancer. *Am J Med Genet A*. 2005 Aug 15;137(1):72–6.
 33. Leri, A-Weill J. Une affection congénitale et symétrique du développement osseux: la dyschondrosteose. *Bull Mem Soc Med Hosp*. 1929;35:1491–4.
 34. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet*. 2001;
 35. Ross JL, Scott C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5674–80.
 36. Binder G, Renz A, Martinez A, Keselman A, Hesse V, Riedl SW, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4403–8.
 37. Madelung V. Die spontane subluxation der Hand nach Vorne. *Arch Klin Chir*. 1878;23:395–412.
 38. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct;88(10):4891–6.
 39. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res paediatrics*. 2011 Feb;75(2):81–9.
 40. Zebala LP, Manske PR, Goldfarb CA. Madelung's deformity: a spectrum of presentation. *J Hand Surg Am*. 2007 Nov;32(9):1393–401.
 41. Gahunia HK, Babyn PS, Kirsch S, Mendoza-Londono R. Imaging of SHOX-associated anomalies. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2009 Sep;13(3):236–54.
 42. 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 paediatrics*. 2015 Jan;84(1):14–25.
 43. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB, Crowe B, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):499–507.
 44. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet*. 2006 Sep;43(9):735–9.
 45. Jorge AAL, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Libório DCC, Kim CA, et al. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan;66(1):130–5.
 46. Morizio E, Stuppia L, Gatta V, Fantasia D, Guanciali Franchi P, Rinaldi MM, et al. Deletion of the SHOX gene in patients with short stature of unknown cause. *Am J Med Genet A*. 2003 Jun 15;119A(3):293–6.
 47. Stuppia L, Calabrese G, Gatta V, Pintor S, Morizio E, Fantasia D, et al. SHOX mutations detected by FISH and direct sequencing in patients with short stature. *J Med Genet*. 2003 Feb;40(2):E11.
 48. Urakami T, Hasegawa M, Morimoto S, Saitoh H, Mugishima H. Effect of growth hormone therapy in two sisters with SHOX haploinsufficiency. *Pediatr Int*. 2009 Aug;51(4):574–6.
 49. Salmon-Musial A-S, 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 paediatrics*. 2011 Jan;76(3):178–85.
 50. Iughetti L, Vannelli S, Street ME, Pirazzoli P, Bertelloni S, Radetti G, et al. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of re-

combinant human GH therapy. *Horm Res pædiatrics*. 2012 Jan;78(5-6):279–87.

51. Massart F, Bizzi M, Baggiani A, Miccoli M. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in patients with *SHOX* gene haploinsufficiency: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013 Apr;14(6):607–12.

52. Donze SH, Meijer CR, Kant SG, Zandwijken GRJ, van der Hout AH, van Spaendonk RML, et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with *SHOX* enhancer deletions compared to *SHOX* defects. *Eur J Endocrinol*. 2015 Nov;173(5):611–21.

53. 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 Jun;48(3):317–22.

54. Scalco RC, Melo SSJ, Pugliese-Pires PN, Funari MFA, Nishi MY, Arnhold IJP, 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 Jan;95(1):328–32.

55. Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the *SHOX* gene. *Hormones (Athens)*. Jan;5(2):107–18.

CRECIMIENTO

Hormona de crecimiento y riesgo cardiovascular

J.I. Labarta Aizpún, A. De Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, I. Ruiz del Olmo Izuzquiza, M. López Ubeda, G. Lou Francés

Unidad de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

En los últimos años se han ido acumulando evidencias epidemiológicas que relacionan alteraciones en el eje GH – IGF y un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular. Tanto niveles elevados como disminuidos de GH se han asociado con deterioro de la función cardiovascular. Paralelamente estudios poblacionales asocian una relación inversa entre niveles de IGF-I y riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y prevalencia de aterosclerosis ⁽¹⁾. Por el contrario, niveles de IGF-I en percentiles elevados actuarían como un factor protector frente a la aterosclerosis y se asocian con condiciones beneficiosas a nivel cardiovascular como menor tensión arterial y tono vascular, mayor sensibilidad insulínica y menor prevalencia de diabetes mellitus y menor espesor del índice intima-media de la carótida ⁽²⁻⁴⁾. En este sentido el IGF-I ejercería acciones protectoras de la función endotelial. Paralelamente, estudios experimentales establecen una conexión entre el sistema GH-IGF y la función cardiovascular y se ha demostrado su implicación en la respuesta cardiológica a la sobrecarga, en los procesos de reparación tras un infarto isquémico y en la angiogénesis. Se ha demostrado un efecto directo del eje GH-IGF en la contractilidad miocárdica relacionado con el contenido intracelular de calcio y con un aumento de la sensibilidad de los miofilamentos de los cardiomiocitos al contenido cálcico. A nivel genético se ha demostrado que la GH es capaz de ejercer cambios en la estructura cromatínica y estimular la acetilación de las histonas para así facilitar la transcripción de ciertos genes implicados en el metabolismo. Estudios recientes destacan la importancia de la metabolómica y la proteómica para identificar marcadores séricos relacionados con la respuesta antiinflamatoria de la GH y la reducción de los marcadores cardiovasculares de riesgo ⁽⁵⁾.

Déficit de GH y riesgo cardiovascular

El déficit de GH (DGH) en el adulto se ha asociado con un riesgo incrementado de patología cardiovascular y menor esperanza de vida. Es necesario destacar que el efecto negativo del DGH en la función cardiovascular no solamente se debe a un efecto directo de la GH y el IGF-I a nivel del corazón y la función endotelial, sino también, indirectamente, a través de la presencia de otros factores de riesgo conocidos como dislipidemia, intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia insulínica, hipercoagulabilidad y alteraciones en la composición corporal con mayor grasa visceral ⁽⁶⁾. El DGH en la edad adulta se acompaña de cambios significativos en el perfil lipídico (aumento de LDL y de triglicéridos y aumento del cociente colesterol total / HDL colesterol) y en la composición corporal (aumento de la grasa visceral) y una mayor prevalencia del síndrome metabólico, asociado a una insulina resistencia, inflamación de bajo grado y disfunción endotelial. Los pacientes presentan una aterosclerosis prematura que se manifiesta por un aumento del espesor de la íntima-media de la carótida relacionado, con la severidad del DGH y con el grado de déficit de IGF-I, mayor rigidez de las arterias carotídeas y menor flujo vascular a nivel de la arteria braquial. Diferentes grupos han analizado el efecto del DGH sobre la función y morfología cardíaca. Estudios por ultrasonidos muestran una reducción significativa del espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular, lo que supone un menor índice de masa ventricular izquierda, y una disminución del diámetro interno del ventrículo izquierdo, sin demostrarse una afectación de la función cardíaca. Sin embargo, estudios por angiografía cardíaca isotópica encuentran una disfunción del ventrículo izquierdo en reposo y tras el ejercicio demostrándose una correlación en-

tre la severidad del DGH y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ^(1,6).

La suspensión del tratamiento con rhGH en el DGH en la adolescencia una vez alcanzada la talla adulta se acompaña de la presencia de los factores de riesgo cardiovascular así como de un incremento de la masa grasa total y visceral, de la tensión arterial diastólica y un empeoramiento significativo del patrón lipídico con aumento del colesterol total, apolipoproteína B, LDL colesterol e índice aterogénico ⁽⁷⁾. Sin embargo esta interrupción del tratamiento no se sigue de alteraciones significativas de nivel de la carótida valorado por el espesor de la íntima-media carotídea, a pesar de las alteraciones encontradas en el perfil lipídico ⁽⁸⁻¹⁰⁾. La presencia de factores de riesgo cardiovascular en el DGH en la infancia y adolescencia como menor masa cardíaca, anomalías en la composición corporal, dislipidemia y marcadores séricos de inflamación de bajo grado, fibrinólisis alterada y aumento del estrés oxidativo supone un mayor riesgo de enfermedad trombótica y riesgo de aterosclerosis. En la tabla 1 se presentan los marcadores de riesgo cardiovascular presentes en el DGH ⁽⁵⁾.

Estudios de la masa cardíaca indican que el DGH se asocia con una menor masa cardíaca (espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo, diámetro telediastólico ventricular izquierdo e índice de masa ventricular izquierdo) que la población control sin afectar a la función cardíaca. Otros estudios encuentran una afectación leve de la función sistólica, que se correlaciona con la severidad del DGH y que se pone de manifiesto por unos menores índices de contractilidad miocárdica que se recuperan tras un año de tratamiento ⁽¹¹⁻¹³⁾. La mayoría de los estudios del DGH en la edad infantil no encuentran alteraciones importantes y clínicamente significativas en los parámetros lipídicos y de insulino resistencia. El DGH en la adolescencia asocia anomalías vasculares manifestadas por una menor vasodilatación al estímulo hiperémico, incremento del espesor de la íntima-media a nivel carotídeo en comparación con la población control ⁽¹⁴⁾ y aumento de la grasa epicárdica.

Tratamiento con hormona de crecimiento y riesgo cardiovascular

El tratamiento con rhGH no sólo modifica el crecimiento somático sino que también ejerce efectos a nivel metabólico y cardiovascular. El tratamiento con rhGH en el DGH en la infancia normaliza el porcentaje de masa grasa y se acompaña de cambios favorables del perfil lipídico con un descenso de los niveles de colesterol total y del índice aterogénico ⁽¹⁵⁾. El mecanismo exacto se desconoce pero posiblemente la GH actuaría a través de la regulación de la enzima 7 a hidroxilasa y de la regulación del

número de receptores LDL de colesterol. Los resultados observados en el adolescente deficitario no son tan concluyentes ya que a pesar del efecto beneficioso sobre el perfil lipídico los niveles de IGF-I se sitúan por debajo de la población control y el índice aterogénico se mantiene por encima de la población control ⁽⁹⁾. En el DGH infantil, los niveles de homocisteína y de TNF- α son superiores a los de una población control, a pesar de mantenerse en los rangos de la normalidad, y descienden significativamente con el tratamiento sustitutivo con rhGH ⁽¹⁵⁾. Igualmente se ha demostrado un efecto beneficioso a corto plazo del tratamiento con rhGH sobre los factores protrombóticos como el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno ⁽¹⁶⁾.

A nivel cardíaco la rhGH ha demostrado incrementar la masa y la capacidad funcional del miocardio, así como mejorar las propiedades biofísicas de las principales arterias. La masa ventricular izquierda relacionada con la superficie corporal aumenta significativamente en aquellos niños con DGH y tratados con dosis sustitutivas ^(11,13,17). Los niños con DGH tratados con rhGH presentan un aumento rápido de la masa ventricular izquierda objetivable a partir de los 3 meses; dicho incremento se produce a expensas de una remodelación miocárdica concéntrica. Otros parámetros ecocardiográficos valorados que experimentan un aumento significativo son el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice miocárdico. El tratamiento prolongado no supone ningún cambio de la morfología y no tiene un efecto hipertrófico sobre el corazón. Sin embargo un estudio en adolescentes con DGH y tratados durante 5 años a dosis farmacológicas se asocia con un incremento de la masa ventricular izquierda y una leve alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo ⁽¹⁸⁾. Posiblemente la diferencia de resultados entre los diferentes estudios radica las diferencias en cuanto a dosis, duración y severidad del DGH. En este sentido en pacientes con síndrome de Turner el tratamiento con rhGH no se acompaña de alteración de la morfología cardíaca ni de hipertensión ni de modificaciones el diámetro de la raíz aórtica y no tiene efectos negativos sobre la función cardíaca. En niños con talla baja idiopática y DGH el tratamiento con rhGH determina un incremento de la masa ventricular izquierda de inicio precoz y se mantiene a lo largo del tratamiento, no es dependiente de la dosis utilizada y no modifica la función cardíaca. Posiblemente, estos cambios estén en relación con un efecto directo del eje GH-IGF en el tejido cardíaco y una reducción de las resistencias vasculares periféricas ya que se acompaña de una disminución de la tensión arterial diastólica ⁽¹⁹⁾. Todos estos hallazgos indican que la GH y el IGF-I están involucrados en el crecimiento cardíaco y que el tratamiento a largo plazo a las dosis recomendadas no se asocia con efectos deletéreos en la función cardíaca ni en la

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular encontrados en el DGH de la infancia y adolescencia ⁽⁵⁾.

Alteraciones lipídicas
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los niveles de LDL colesterol y colesterol total • Aumento de los niveles de triglicéridos basales y tras ingesta • Aumento del índice aterogénico • Descenso de los niveles de HDL colesterol
Marcadores inflamatorios y fibrinolíticos
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los niveles de proteína C reactiva • Aumento de los niveles de fibrinógeno • Aumento de los niveles de PAPP-A (proteína plasmática-A asociada al embarazo) • Aumento de los niveles de aPAI-1 (inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno) • Aumento de los niveles de homocisteína
Marcadores relacionados con el estrés oxidativo y disfunción endotelial
<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la biodisponibilidad del óxido nítrico • Aumento de los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA) • Aumento de los niveles de glutatión • Alteración eritrocitaria de la capacidad de transporte y liberación de oxígeno
Anomalías de la composición corporal
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la relación cintura / talla • Aumento del perímetro abdominal • Aumento de la relación cintura / cadera
Anomalías ecográficas
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la masa ventricular izquierda • Disminución del tabique interventricular • Disminución del espesor de la pared posterior • Disminución del diámetro telediastólico ventricular izquierdo • Aumento de la grasa epicárdica • Aumento del índice media-íntima de la carótida

morfología cardíaca⁽²⁰⁾. El tratamiento sustitutivo en la adolescencia se acompaña de una mejoría de la función endotelial y de una reducción del espesor de la íntima-media carotídeo y de la rigidez arterial⁽²¹⁾. Los niveles circulantes de IGF-I juegan un papel importante en la función endotelial ya que incrementan la producción de óxido nítrico que es un factor endotelial de vasodilatación. Por el contrario, un estudio en población adolescente encuentra que el tratamiento con rhGH en pacientes no deficientes durante la adolescencia se asocia con un incremento del espesor de la íntima-media carotídea que se normaliza tras 1 año de suspensión⁽⁸⁾.

La población nacida pequeña para la edad gestacional (PEG) presenta una mayor riesgo de desarrollar obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en la edad adulta, especialmente si asocian un crecimiento recuperador rápido⁽²²⁾. El tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG conlleva una composición corporal más favorable con menor porcentaje de masa grasa y mayor masa magra y tiene un efecto positivo sobre el perfil lipídico, ya que se observa una reducción significativa en

el índice aterogénico. Además los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) descienden ya desde el primer año de tratamiento permaneciendo en rango normal posteriormente. Igualmente ejerce un efecto beneficioso sobre la tensión arterial⁽²³⁾ que se mantiene una vez suspendido el tratamiento⁽²⁴⁾.

A nivel del metabolismo de los hidratos de carbono el tratamiento con rhGH en niños PEG produce una menor sensibilidad insulínica, que se manifiesta por un incremento de los niveles de insulina durante el tratamiento⁽²⁵⁾, que no se acompaña de modificaciones significativas de los niveles de glucosa⁽²⁶⁾ es reversible tras la suspensión del tratamiento y que no supone un mayor riesgo de diabetes mellitus ni de intolerancia hidrocarbonada^(27,28).

El efecto del tratamiento con rhGH sobre los marcadores de riesgo cardiovascular como IL-6 y adiponectina en niños PEG ha sido variable y no siempre concluyente^(29,30). Estudios a largo plazo indican que el tratamiento con rhGH no induce alteraciones deletéreas en los marcadores séricos

de riesgo cardiovascular como IL-6, adiponectina, resistina y proteína C reactiva⁽³¹⁾.

La relación entre uso de rhGH en la infancia y enfermedad cardiovascular en la edad adulta tiene relevancia también en términos de seguridad e inocuidad. El hallazgo de un estudio francés de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados durante la infancia con rhGH indicando una mayor morbimortalidad en la edad adulta por enfermedad cardiovascular^(32, 33) no ha sido observado en otras series de similares características^(34, 35). Se hipotetiza que el tratamiento a largo plazo puede afectar la función y estructura de la pared arterial de manera semejante a como ocurre en pacientes acromegálicos en dónde algunos estudios indican un mayor riesgo de aneurismas intracraneales y debilidad vascular⁽³³⁾. Este estudio no considera otros factores de riesgo que pueden suponer un factor de confusión y por ello sus conclusiones deben ser tomadas con cautela. Una reunión de consenso internacional de miembros de diferentes sociedades científicas concluye que los datos epidemiológicos actuales no son suficientes para determinar si el tratamiento con rhGH supone un mayor riesgo de enfermedad vascular hemorrágica en la edad adulta⁽³⁶⁾ siendo por ello necesario más estudios de seguimiento a largo plazo.

Referencias bibliográficas

- Colao A. Cardiovascular effects of growth hormone treatment: potential risks and benefits. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl 3): 42-50.
- Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL. Insulin-like growth factors and coronary heart disease. *Cardiol Rev* 2005; 13: 35-39.
- Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, Balasubramaniam N, Schwarcz MD, Weiss IA. Growth hormone and the cardiovascular system. *Cardiol Rev* 2012; 20: 197-207.
- Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 347-358.
- De Leonibus C, De Marco S, Stevens A, Clayton P, Chiarelli F, Mohn A. Growth hormone deficiency in prepubertal children: predictive markers of cardiovascular disease. *Horm Res Pediatr* 2016 DOI:10.1159/000444143
- Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH. An update. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 18-29.
- Johannsson G. What happens when growth hormone is discontinued at completion of growth ? Metabolic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1321-1326.
- Colao A, Di Somma C, Rota F, Di Maio S, Salerno M, et al. Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2659-2665.
- Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3650-3655.
- Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1061-1065.
- Capalbo D, Lo Vecchio A, Farina V, Spinelli L, Palladino A, et al. Subtle alterations of cardiac performance in children with growth hormone deficiency: results of a two-year prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3347-3355.
- Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R, Boucek RJ Jr. Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4095-4099.
- Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, De Horatio LT, Lombardi G, Colao A. Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60 (5): 630-636.
- Szczepaniska Kostro J, Tolwinska J, Urban M, Gardziejczyk M, Glowinska B. Cardiac mass and function, carotid artery intima media thickness, homocysteine and lipoprotein levels in children and adolescents with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (10): 1405-13.
- Esposito V, Di Biase S, Lettierio T, Labella D, Simeone R, Salerno M. Serum homocysteine concentrations in children with growth hormone (GH) deficiency before and after 12 months GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61 (5): 607-611.
- Cañete R, Valle M, Martos R, Sánchez-Carrión A, Cañete MD, Van Donkelaar EL. Short-term effects of GH treatment on coagulation, fibrinolysis, inflammation biomarkers and insulin resistance status in

prepubertal children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 255-260.

17. Salerno M, Esposito V, Farina V, Radetti G, Umbaldo A, Capalbo D, et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1288-1295.

18. Radetti G, Crepaz R, Paganini C, Gentili L, Pitscheider W. Medium-term cardiovascular effects of high dose growth hormone treatment in growth hormone-deficient children. *Horm Res* 1999; 52: 247-252.

19. Nygren A, Sunnegårdh J, Teien D, Jonzon A, Björkhem G, et al. Rapid cardiovascular effects of growth hormone treatment in short prepubertal children: impact of treatment duration. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 877-884.

20. Ross J, Czernichow P, Biller BMK, Colao A, Reiter E, Kiess W. Growth hormone: health considerations beyond height gain. *Pediatrics* 2010; 125: e906-e918.

21. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3978-3982.

22. De Arriba A, Domínguez M, Labarta JI, Domínguez M, Puga B, Mayayo E, Ferrández Longás A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age: relationship to growth and GH therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 (3): 297-307.

23. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3786-3792.

24. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 347-353.

25. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone

treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54 (2): 243-251.

26. Hokken-Koelega ACS, Van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone treated short children born small for gestational age. *Horm Res* 2003; 60 (suppl 3): 113-114.

27. Willemssen RH, Willemssen SP, Hokken-Koelega A. Longitudinal changes in insulin sensitivity and body composition of small-for-gestational-age adolescents after cessation of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3449-3454.

28. Delemarre EM, Rotteveel J, Delemarre-van de Waal HA. Metabolic implications of GH treatment in small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: S47-S50.

29. Ibañez L, Fucci A, Valls C, Ong K, Dunger D, De Zegher F. Neutrophil count in small for gestational age children: contrasting effect of metformin and growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3435-3439.

30. Willemssen RH, Van Dijk M, De Rijke YB, Van Toorenbergen AW, Mulder PG, Hokken-Koelega A. Effect of growth hormone therapy on serum adiponectin and resistin levels in short, small-for-gestational-age children and associations with cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 117-123.

31. Willemssen RH, Mulder PG, Van Toorenbergen AW, Hokken-Koelega AC. Long-term GH treatment is not associated with disadvantageous changes of inflammatory markers and adipocytokines in children born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68 (2): 198-205.

32. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 416-425.

33. Poidvin A, Touzé E, Landier F, Bejot Y, Giroud M, Rothwell P, Carel JC, Coste J. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014; 83: 780-786.

34. Säwendahl L, Maes M, Albertsson Wikland K, Borgström B, Carel JC, Henrard S, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS

and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E213-E217.

35. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant

human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 167-177.

36. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, et al. GH safety workshop position paper: critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2016; 174 (2): 1-9.

PUBERTAD

Mecanismos Centrales de Control de la Pubertad

Manuel Tena-Sempere

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba & Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC); CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROB. Córdoba)

Resumen

La pubertad es una etapa madurativa clave en el desarrollo de cualquier individuo, en la que se adquiere la capacidad reproductiva y se completa la maduración somática y psicológica. La pubertad está sometida a sistemas de regulación muy precisos, en los que se integran tanto señales centrales, del hipotálamo y otras áreas cerebrales, como señales periféricas endógenas, especialmente hormonales, y factores ambientales. En esta presentación, revisaremos los últimos avances producidos en nuestro conocimiento de los mecanismos centrales implicados en el control de la activación del eje reproductor durante la pubertad, con especial atención al papel del sistema de neuropéptidos, kisspeptinas, y su interacción con otros elementos

neuroendocrinos relevantes, tales como la neurokinina B, las melanocortinas y la leptina. Adicionalmente, se presentarán de forma sinóptica datos recientes acerca del papel de nuevos mecanismos moleculares de control central de la pubertad, que incluyen sistemas de regulación epigenética y por microRNAs, así como la participación de sensores del estado energético celular y corporal, tales como mTOR y AMPK. En su conjunto, esta información pretender aportar una visión actualizada acerca los mecanismos centrales responsables del control fisiológico de la pubertad, con el objetivo último de lograr una mejor comprensión de las bases fisiopatológicas de sus alteraciones y del impacto que sobre otros sistemas (como los de control metabólico) parecen tener las alteraciones puberales.

PUBERTAD

Avances en el estudio molecular de la pubertad precoz

Jesús Argente

Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; Instituto de Investigación La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Introducción

La pubertad precoz se define por la presencia del desarrollo mamario antes de los 8 años en las niñas y el aumento del volumen testicular igual o superior a 4 ml en los varones antes de los 9 años de edad, siempre acompañados de un avance progresivo de la maduración ósea y crecimiento lineal acelerado ^(1, 2).

La pubertad precoz puede ser debida a la activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario (pubertad precoz central –PPC- o pubertad precoz gonadotropín dependiente) debida a tumores o anomalías hipotalámicas, aunque fundamentalmente su etiología es idiopática, o a otras causas sin activación del eje GnRH (pubertad precoz periférica –PPP- o pubertad precoz gonadotropín independiente) debida a tumores gonadales, tumores suprarrenales, tumores productores de hormona gonadotropina coriónica o exposición a esteroides sexuales exógenos.

La incidencia global en España de PPC ha sido estimada recientemente en 5,66 casos por millón de personas y año a riesgo, con una incidencia anual entre 0,02 y 1,07 nuevos casos por 100.000 ⁽³⁾.

Bases moleculares de la pubertad precoz

En los últimos quince años se han efectuado progresos en el conocimiento de las bases moleculares de algunos pacientes con PPC y PPP, mediante el empleo de análisis de mutaciones en genes candidatos, estudios de asociación del genoma y, más recientemente, mediante secuenciación del exoma completo.

Bases moleculares de la pubertad precoz central

1. Mutaciones activadoras en *KISS1* y *KISS1R*

Las bases genéticas de la PPC incluyen mutaciones en el gen de kisspeptina (*KISS1* -1q32.1-) y su receptor (*KISS1R* -19p13.3-, anteriormente conocido como GPR54). Hoy sabemos que la kisspeptina es el estimulante más potente de GnRH generando la secreción de LH ⁽⁶⁾. Dos grupos de investigadores demostraron inicialmente mutaciones en homocigosis con pérdida de función en GPR54 ^(4,5) definiendo una nueva causa de deficiencia de GnRH. La expresión hipotalámica de *KISS1* se incrementa al iniciarse la pubertad ⁽⁷⁾.

La primera demostración de una mutación activadora en heterocigosis del gen *KISS1R* se efectuó en una niña brasileña con PPC en 2008 (p.Arg386Pro⁽⁸⁾). Esta mutación prolonga la respuesta de kisspeptina disminuyendo la degradación del *KISS1R* ⁽⁹⁾. Silveira et al demostraron en 2010 dos mutaciones sin sentido en heterocigosis del gen *KISS1*: una (pPro-74Ser) en un varón con PPC idiopática ⁽¹⁰⁾ y una segunda mutación (H90D) en homocigosis en dos niñas no relacionadas con PPC idiopática ⁽¹⁰⁾.

2. Mutaciones inactivadoras en *MKRN3*

Abreu et al ⁽¹¹⁾ describieron en 2013 las primeras mutaciones en *MKRN3* (15q11.2) asociadas con PPC, identificando 4 mutaciones en heterocigosis en 5 de 15 familias (33%), afectándose igualmente ambos sexos (8 niñas y 7 niños).

Settas et al ⁽¹²⁾ describieron en 2104 una nueva mutación en heterocigosis en (p.C340G) en una

niña con PPC y en su hermano con pubertad temprana.

Posteriormente, también en 2014, Macedo *et al*⁽¹³⁾ investigaron 215 niños no relacionados (207 niñas y 8 niños) con PPC, identificando 5 nuevas mutaciones en heterocigosis en 8 niñas en *MKRN3*. Más tarde, Schreiner *et al*⁽¹⁴⁾ han publicado dos mutaciones en heterocigosis en *MKRN3* en dos de seis familias alemanas.

Hasta la fecha, se han publicado 11 mutaciones diferentes con pérdida de función en *MKRN3* en 26 pacientes (19 niñas y 7 niños) con PPC procedentes de 15 familias de diferentes áreas geográficas.

3. Anomalías cromosómicas

Se han encontrado alteraciones en los cromosomas 1 (1p36), 7 (7q11.23 –síndrome de Williams-Beuren- y 7q –síndrome de Silver-Russell-), 9 (deleción de 9p), 14 (14q32.2 –síndrome de Temple-), 15 (región improntada –*MKRN3*- síndrome de Prader-Willi-) y X (Xp22 –síndrome de Rett-) asociadas en porcentajes variables con PPC.

Existe una serie amplia de genes candidatos en la PPC, como es el caso de la Neurokinina B, TAC3, TAC3R, LIN28B, Neuropeptido Y, cuyas mutaciones pudieran asociarse con PPC.

Bases moleculares de la pubertad precoz periférica

1. Mutaciones activadoras de la línea germinal del gen del receptor de la hormona lúteo-estimulante (LH) (*LHR*)

La pubertad precoz familiar del varón o Testotoxicosis es una forma rara de PPP isosexual que afecta exclusivamente a varones (15) y se transmite según un patrón autosómico dominante. Se produce por mutaciones en *LHR* (2p21).

2. Mutaciones activadoras somáticas de *GNAS*

El síndrome de McCune-Albright constituye una entidad causada por mutaciones activadoras somáticas postcigóticas en la proteína ligadora del nucleótido guanidina codificado por el gen *GNAS* (20q13.32), que codifica la subunidad alfa (*G α*). Puede cursar con displasia fibrosa polioestótica, manchas café con leche, pubertad precoz e hiperfunción de múltiples glándulas endocrinas⁽¹⁶⁾. Las primeras mutaciones se describieron en el exón 8 de *GNAS*, dando lugar a un incremento de la actividad de la proteína *G α* y de la formación de AMPc en varios tejidos de los pacientes con síndrome de McCune-Albright⁽¹⁷⁾. El diagnóstico molecular de este síndrome se efectúa mejor mediante la demost-

tración de mutaciones activadoras de *G α* en tejidos afectados.

Las mutaciones más frecuentes son las que afectan a la posición 201 por histidina, cisteína, serina, glicina o leucina^(18,19). Además de *G α* , *GNAS* codifica una variante mayor (XLas). Mientras que XLas es de expresión paterna, la expresión de *G α* es bialélica en la mayoría de los tejidos, incluyendo el hueso. Las mutaciones en este síndrome son heterocigotas, pudiendo acontecer en el alelo materno o paterno. Es menester indicar que el síndrome de McCune-Albright es esporádico y cada caso supone una alteración *de novo*.

Consideraciones finales

Las bases genéticas de la pubertad precoz son complejas y aún parcialmente dilucidadas. Desde 1991 a 2014 se han identificado mutaciones en diferentes genes capaces de expresar las bases etiológicas de la precocidad sexual patológica, ya central, ya periférica. En la actualidad puede afirmarse que las mutaciones activadoras en *KISS1* y *KISS1R* son causas infrecuentes de PPC. Por el contrario, las mutaciones en *MKRN3* son una causa frecuente de PPC. Nuestros conocimientos sobre las bases moleculares de la PPP se limitan a la testotoxicosis (mutaciones en el receptor de LH) y al síndrome de McCune-Albright (mutaciones en *GNAS*).

La existencia de genes candidatos hace plausible que, en el futuro, nuevos genes puedan contribuir a explicar ser el origen del la pubertad precoz, fundamentalmente de la pubertad precoz central.

Referencias bibliográficas

1. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: Aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Ped* 2012; 76:229e1-229e10.doi:10.1016/j.anpedi.2010.11.003
2. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz. En: Cruz, Tratado de Pediatría (11ª ed). Madrid, Ed Panamericana. Parte XV Endocrinología. Tomo I. Capítulo 243; págs.:1258-1265, 2014. ISBN Tomo I: 978-849835-723-3. Depósito Legal: M-14296-2014.
3. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, Argente J. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4305-4313.
4. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the *KISS1*-derived

peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10972-10976

5. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003; 23;349(17):1614-1627.

6. Navarro VM, Castellano JM, García-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8:11-20.

7. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci*. 2005; 25:11349-11356.

8. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:709-715.

9. Bianco SD, Vandepas L, Correa-Medina M, Gegeben B, Mukherjee A, Kuohung W, et al. KISS1R intracellular trafficking and degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. *Endocrinology* 2011; 52:1616-1626.

10. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2276-2280.

11. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368:2467-2475.

12. Settas N, Dacou-Voutetakis C, Karantza M, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP, Voutetakis

A. Central precocious puberty in a girl and early puberty in her brother caused by a novel mutation in the MKRN3 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E647-651.

13. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, Cukier P, et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1097-1103.

14. Schreiner F, Gohlke B, Hamm M, Korsch E, Woelfle J. MKRN3 mutations in familial central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:122-126.

15. Soriano-Guillen L, Mitchell V, Carel JC, Barbet P, Roger M, Lahlou N. Activating mutations in the luteinizing hormone receptor gene: a human model of non-follicle-stimulating hormone-dependent inhibin production and germ cell maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3041-3047.

16. Soriano-Guillén, Argente J. Pubertad precoz periférica: Fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr* 2012; 76:229.e1-229.e10.

17. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:1688-1695.

18. Lumbroso S, Paris F, Sultan C; European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2107-2113.

19. Lania A, Mantovani G, Spada A. G protein mutations in endocrine diseases. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:543-559.

Diagnóstico Molecular del Pseudohipoparatiroidismo

Luis Castaño, Gustavo Pérez de Nanclares, Aníbal Aguayo, Idoia Martínez de la Piscina
Hospital Universitario Cruces, BioCruces, UPV/EHU CIBERDEM, CIBERER. Barakaldo, Bizkaia

Introducción

El término pseudohipoparatiroidismo (PHP) engloba un grupo de enfermedades endocrinas raras caracterizadas por hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de los valores de la hormona paratiroidea (PTH), debido a una resistencia variable a esta hormona en sus tejidos diana, principalmente el túbulo renal proximal. Su prevalencia exacta es desconocida, estimándose en 0,79 por 100.000 habitantes (Orphanet, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>).

Los primeros casos fueron descritos por Albright en 1942, siendo la primera descripción de un síndrome de resistencia hormonal. La administración de PTH exógena a los pacientes afectados no demostraba un aumento del AMPc urinario, por lo que se sugirió que el defecto se encontraba a nivel del receptor de la PTH o post-receptor. Posteriormente, se ha sabido que esta resistencia hormonal está habitualmente causada por defectos en la subunidad α de la proteína G estimuladora (G_{α}), una proteína de señalización esencial que actúa en la vía de la PTH y de otras hormonas (TSH, glucagón, gonadotropinas...). La proteína G_{α} está codificada por el gen *GNAS* (*Guanine Nucleotide binding protein Alpha Stimulating*; OMIM#139320), situado en 20q13.2-13.3. Esa región genómica (*locus* *GNAS*) es altamente compleja, ya que genera diferentes transcritos (codificantes y no codificantes) mediante el uso de diferentes promotores y primeros exones, que se empalman a un grupo común de exones posteriores. La complejidad del *locus* *GNAS* aumenta al estar sometido al mecanismo de impronta, lo que provoca que los transcritos resultantes se puedan expresar a partir del alelo materno, del paterno, o de ambos, en función del tejido del que se trate.

Estructura del *locus* *GNAS*

Como se ha comentado, el *locus* *GNAS* (20q13) genera diferentes transcritos, que tienen en común los exones 2-13, y que se diferencian en distintos primeros exones alternativos, pudiéndose traducir a proteínas (proteínas G_{α} , XL_{α} , NESP55) o no (el transcrito iniciado a partir del exón A/B). Los diferentes transcritos son expresados a partir del alelo materno, del paterno, o de ambos (Figura 1).

Estructuralmente, la proteína G_{α} está codificada por el gen *GNAS*, formado por 13 exones, de los cuales el primer exón es específico para la proteína G_{α} y los otros 12 exones (exón 2 a exón 13) son comunes a varios transcritos.

Una segunda proteína generada en este *locus* es XL_{α} (*eXtra Large G α*). Está formada por otro exón 1 alternativo, situado unas 35 kb antes del exón 1 de G_{α} , que se une a los exones comunes 2-13, dando un transcrito y una proteína con similares funciones que G_{α} , pero más larga, y que se expresa fundamentalmente en tejido neuroendocrino.

Una tercera proteína de este *locus* es NESP55 (*Neuroendocrine Secretory Protein 55*), codificada por otro primer exón alternativo más alejado (a 49 kb del exón 1 de G_{α}) y que incluye asimismo los exones comunes 2-13. Esta proteína es similar a la cromogranina que se expresa en los tejidos neuroendocrinos.

Otro primer exón alternativo, llamado exón A/B o exón 1A, y situado próximo al exón 1 de G_{α} (a 2,5 kb), se une con el resto de los exones comunes 2-13. En ese caso, debido a que no hay un comienzo consenso de traducción AUG en el exón A/B, se piensa que el transcrito resultante no es traducido.

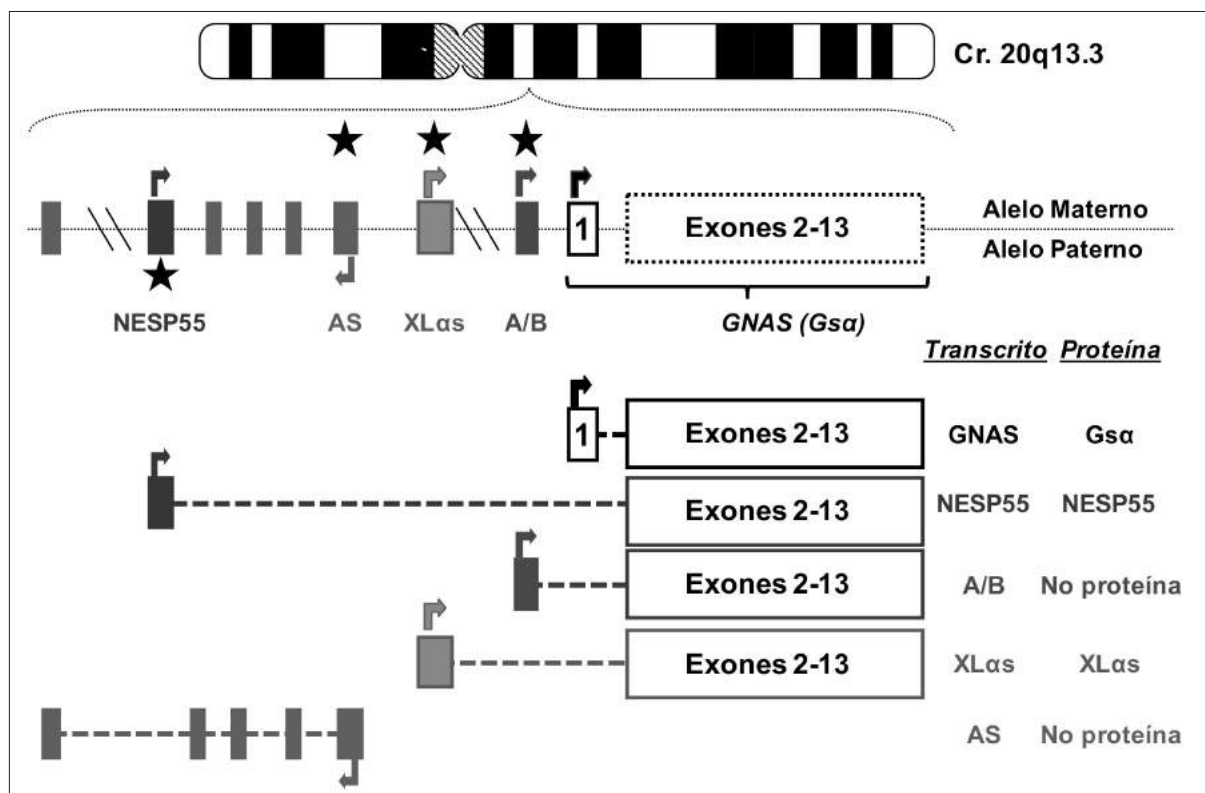


Figura 1. **Estructura del locus GNAS.** Las cajas y las líneas verticales representan los exones. Entre los exones están los intrones (línea horizontal). Las flechas indican el punto de comienzo y el sentido de lectura de los principales transcritos. Cuatro de los transcritos (GNAS, NESP55, A/B, XLas) sólo difieren en el primer exón 1 alternativo, mientras que los exones 2-13 son comunes. En blanco, el exón 1 que al unirse a los exones comunes 2-13, codifica para la propia proteína Gsa; en azul, el exón A/B, que al unirse al resto de exones comunes genera un transcrito que no codifica para ninguna proteína; en gris, el exón XLas, que al unirse a los exones 2-13 codifica para una forma larga de proteína Gsa (XLas); en verde, el exón codificante de NESP55. En rojo los cinco exones (antisentido) de AS. Las estrellas negras indican el tipo de *imprinting* (materno, en la parte superior; o paterno, en la parte inferior). El gen GNAS (proteína Gsa) es de expresión bialélica en la mayor parte de los tejidos.

Por último, en este *locus* también se produce el transcrito antisentido AS, GNAS-AS1 o NESPas, cuyo primer exón está antes de XLas y tiene 5 exones que atraviesan NESP55 (en dirección contraria o antisentido). El transcrito AS no se traduce a proteína.

Imprinting del locus GNAS

La mayoría de los genes del organismo funcionan a través de la expresión de sus dos alelos (materno y paterno). Sin embargo, algunos genes tienen uno de sus dos alelos inactivados o con fenómeno de *imprinting*; en este caso, el individuo hereda de sus progenitores los dos alelos, pero uno de ellos no se expresa (o está inactivo). Generalmente, está inactivación se produce mediante metilación de islas CpG de dicho alelo. Si la metilación afecta al alelo heredado de la madre hablamos de que ese gen sufre *imprinting* materno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión génica del alelo paterno, ya que el alelo materno está inactivo), y viceversa, si el inactivo o metilado es el hereda-

do del padre hablaríamos de *imprinting* paterno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión génica del alelo materno).

Los diferentes genes del *locus* GNAS tienen diferentes patrones de metilación o *imprinting* (existen tres DMR, o *differentially methylated regions*) y los diferentes transcritos resultantes (proteínas Gsa, XLas, NESP55 y transcritos A/B y AS) están sometidos al menos en algún tejido a *imprinting* genético, según lo cual normalmente sólo se expresa un alelo (Figura 2).

Así, el transcrito que procede de la unión del exón 1 con el resto de los exones comunes (2-13), que codifica para la propia proteína Gsa (gen GNAS), tiene expresión bialélica en la mayoría de los tejidos, pero en algunos tejidos (hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal), tienen expresión monoalélica (la expresión del alelo paterno está silenciada y solo se expresa el alelo materno). También el transcrito NESP55 tiene metilado el alelo paterno, por lo que NESP55 sólo se expresa a partir del alelo materno.

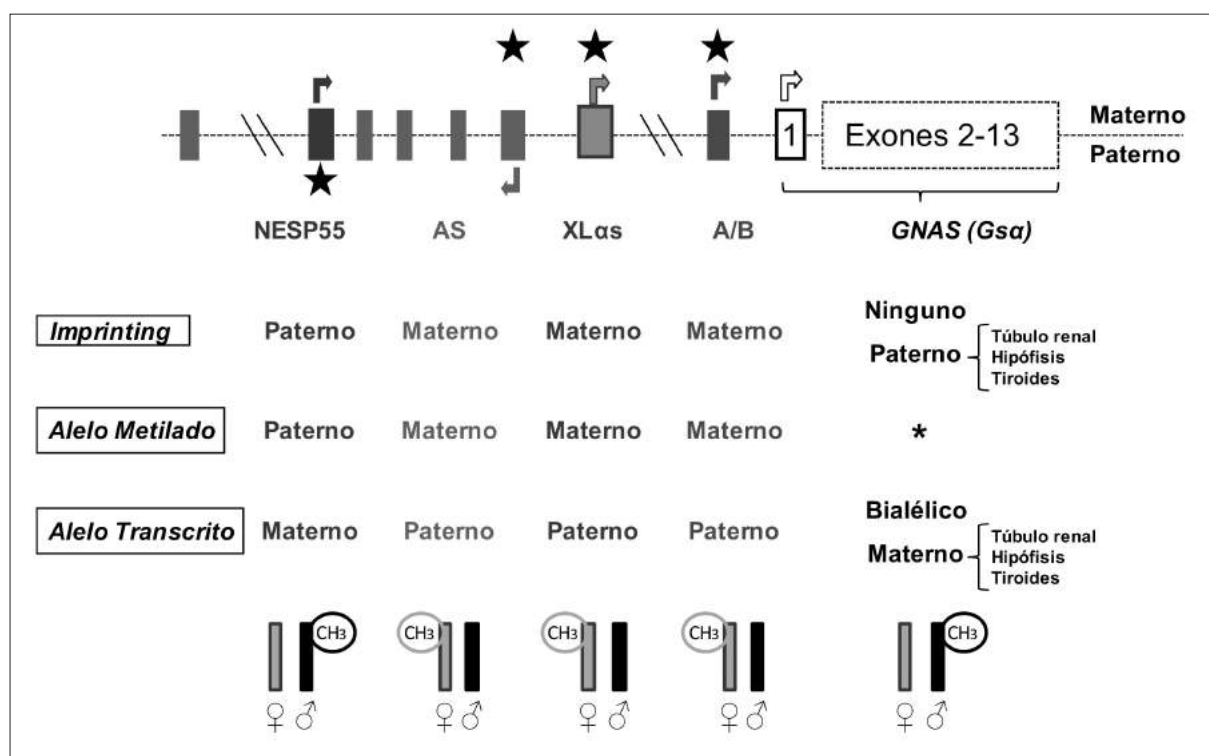


Figura 2. **Patrones de imprinting del locus GNAS.** El transcrito NESP55 tiene *imprinting* paterno, mientras que XLas, A/B y AS presentan *imprinting* materno en todos los tejidos. Los transcritos de Gsa se expresan bialélicamente en la mayoría de los tejidos, presentando *imprinting* paterno (se expresa sólo el alelo materno) algunos tejidos como el túbulo renal proximal, tiroides, gónadas e hipófisis. * Se desconoce el mecanismo de *imprinting* del gen GNAS.

Por el contrario, los transcritos A/B y AS y la proteína XLas tienen *imprinting* materno (está metilado el alelo heredado de la madre) y sólo se transcribe el alelo paterno.

La impronta de estos genes está controlada al menos por dos regiones controladoras de impronta (*imprinting control regions*, ICRs); una localizada en el gen *syntaxin-16* (*syntxin-16*, *STX16*), que controla el *imprinting* de A/B, y otra localizada en una región que abarca los exones 3 y 4 de AS y que controla el *imprinting* de todo el locus GNAS.

Según esto, el trastorno molecular, el cuadro clínico, y el patrón de herencia del PHP cuando es debido a trastornos de la proteína Gsa estará regido por este fenómeno de silenciamiento alélico o *imprinting*.

Clasificación clínica del Pseudohipoparatiroidismo (PHP) y alteraciones genéticas en el locus GNAS

Hay dos tipos de pseudohipoparatiroidismo, PHP tipo 1 y tipo 2, clasificados en base a la excreción urinaria de AMP cíclico (AMPc) y de fosfato tras una administración exógena de PTH. Normalmente, la PTH en el túbulo renal proximal inhibe la reabsorción de fósforo mediado por la vía del AMPc. En el

PHP tipo 1 (PHP1) los niveles de AMPc y de fosfato urinarios no responden a la PTH y se mantienen bajos, mientras que en el PHP tipo 2 los niveles de fosfato urinarios son bajos, pero el AMPc responde a la PTH de forma normal. Se han descrito varios subtipos de PHP tipo 1 [(PHP1A, OMIM#103580), (PHP1B, OMIM#603233) y (PHP1C, OMIM#612462)] (Tabla 1).

1.- Mutaciones inactivantes en el gen GNAS (proteína Gsa) y PHP1A y pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PPHP)

Los pacientes con PHP tipo 1A (PHP1A) se caracterizan por una resistencia multihormonal acompañada del fenotipo de "Osteodistrofia Hereditaria de Albright" (AHO), caracterizado por cara redondeada, cuello corto, obesidad, calcificaciones subcutáneas e intracraneales, braquidactilia bilateral en manos y pies y/o retraso mental. La resistencia hormonal incluye diferentes ejes hormonales, reflejo de la alteración a nivel de diferentes hormonas cuyas acciones están mediadas a través de receptores acoplados a proteína Gsa. Así, hay resistencia a la PTH con hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH en sangre, así como una respuesta disminuida en la producción de AMPc a la administración de PTH exógena. Presentan además

Tabla 1. Tipos/Subtipos de pseudohipoparatiroidismo (PHP)

	Fenotipo AHO*	Resistencia hormonal	AMPc en orina	Ca en sangre	P en sangre	Infusión de PTH		Actividad Gs α	Defecto genético en el locus GNAS
						AMPc	P orina		
PHP1A	SI	Múltiple	↓	↓	↑	↓	↓	↓	Mutación inactivante en alelo materno del gen <i>GNAS</i>
PHP1B	NO	PTH (TSH)	↓	↓	↑	↓	↓	N	Pérdida de metilación en locus <i>GNAS</i>
PHP1C	SI	Múltiple	↓	↓	↑	↓	↓	N	Mutación inactivante en alelo materno del gen <i>GNAS</i>
PHP2	NO	PTH	↓	↓	↑	↑	↓	N	¿?
PPHP#	SI	NO	N	N	N	↑	↑	N/↓	Mutación inactivante en alelo paterno del gen <i>GNAS</i>

* AHO: Osteodistrofia hereditaria de Albright
PPHP: Pseudo-pseudohipoparatiroidismo N: normal

resistencia variable a otras hormonas, como son la TSH, con leve hipotiroidismo, hipogonadismo o deficiencia de hormona de crecimiento, reflejo de la resistencia a la acción de las gonadotropinas o de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH). La actividad eritrocitaria de Gs α está reducida aproximadamente a la mitad (50%). En ocasiones el hipotiroidismo es la primera manifestación.

A nivel molecular, el PHP1A (resistencia hormonal y fenotipo AHO) es debido a mutaciones inactivantes en heterocigosis que afectan a los exones codificantes del gen *GNAS* (del exón 1 al exón 13), en el alelo materno. Si la mutación se hereda del padre se presenta solamente un fenotipo AHO sin resistencia hormonal, es decir, un pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PPHP, OMIM#612463). En ambos casos la mutación puede ser heredada o *de novo*. Es decir, si la madre (ya sea ésta PHP1A o PPHP) transmite la mutación o ésta se produce *de novo* en el alelo materno se obtendrá un PHP1A. Si el padre (ya sea éste PHP1A o PPHP) transmite la mutación o ésta se produce *de novo* en el alelo paterno se obtendrá un PPHP.

Esto es debido a que en condiciones normales el gen *GNAS* es expresado en todos los tejidos de forma bialélica (actividad 100%), excepto en algunos tejidos (túbulos renales, tiroides, hipófisis, gónadas, etc.), que tienen fisiológicamente silenciado el alelo paterno y solo se expresa el alelo materno (actividad 50%) (Figura 3). Cuando hay una mutación en

el alelo materno, como es el caso del PHP1A, en aquellos tejidos que tienen expresión bialélica se expresa solamente el 50%, correspondiente al alelo paterno, de ahí el fenotipo AHO, y en aquellos tejidos con silenciamiento fisiológico paterno (p. e.: túbulo renal o tiroides, etc.), la actividad es 0% por la mutación en el alelo materno (dando la resistencia hormonal característica del PHP1A). En contraste, en el caso de que la mutación esté en el alelo heredado del padre, en los tejidos de expresión bialélica existe solo el 50% (dando fenotipo AHO), pero en los de expresión fisiológica monoalélica materna se mantiene la actividad al 50% (ya que el alelo mutado paterno es el que fisiológicamente ya está silenciado), por lo que no hay resistencia hormonal (este es el caso del pseudo-pseudohipoparatiroidismo) (Figura 3).

Los fenotipos PPHP y PHP1A pueden aparecer en la misma familia en diferentes generaciones (en función de que la mutación proceda en esa generación del alelo materno o paterno), pero nunca se presentan juntos en la misma generación (entre hermanos).

Con respecto al consejo genético, el riesgo de transmitir PHP1A a partir de una madre con mutación responsable de PHP1A o de PPHP será del 50%; si la madre transmite PHP1A a una hija, el riesgo será igual en la generación siguiente; si transmite PHP1A a un hijo varón, éste en la generación siguiente no transmite PHP1A (pero puede transmitir en el 50% de los casos la mutación inactivada que dará lugar a

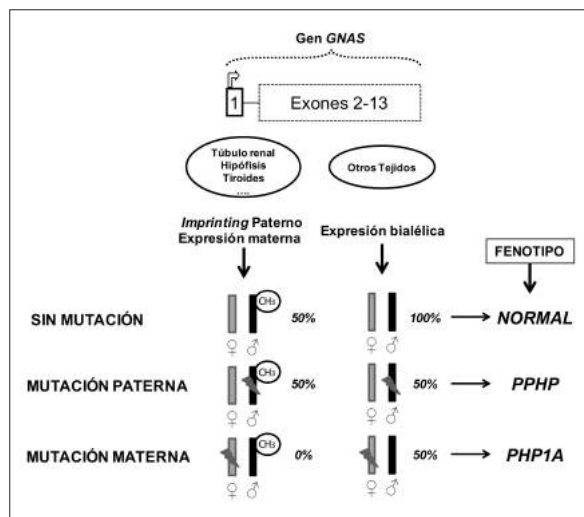


Figura 3. En condiciones normales el gen *GNAS* es expresado en todos los tejidos de forma bialélica (actividad 100%), excepto en algunos tejidos (túbulos renales, tiroides, hipófisis, gónadas, etc.), que tienen fisiológicamente silenciado el alelo paterno y sólo se expresa el alelo materno (actividad 50%). Cuando hay una mutación en el alelo materno, como es el caso del PHP1A, en aquellos tejidos que tienen expresión bialélica se expresa solamente el 50% correspondiente al alelo paterno (de ahí el fenotipo AHO) y en aquellos tejidos con silenciamiento fisiológico paterno (p. e.: túbulo renal, tiroides, etc.), la actividad es 0% por la mutación en el alelo materno (dando la resistencia hormonal característica del PHP1A). En contraste, en el caso de la mutación heredada del alelo paterno, en los tejidos de expresión bialélica existe solo el 50% (dando fenotipo AHO), pero en los de expresión fisiológica monoalélica materna se mantiene la actividad al 50% (ya que el alelo mutado paterno es el que fisiológicamente ya está silenciado), por lo que no hay resistencia hormonal (este es el caso del Pseudo-Pseudohipoparatiroidismo)

un PPHP). Sin embargo, un padre PHP1A o PPHP nunca transmitirá un PHP1A, pero sí transmitirá en el 50% de los casos la mutación inactiva (PPHP); en la generación siguiente, si es un varón el que ha heredado la mutación inactiva tendrá de nuevo un PPHP; por el contrario, si es una hija la que ha heredado la mutación inactiva tendrá un PPHP y en la generación siguiente ella a su vez la puede transmitir en el 50% de los casos activa (o sea, resultando en un PHP1A).

2.- Alteraciones en la impronta o en la metilación: PHP tipo 1B

El PHP tipo 1B (PHP1B) se caracteriza por resistencia renal a la PTH con ausencia de fenotipo AHO y resistencia multihormonal más limitada que el PHP1A (hay casos descritos de moderada resistencia a TSH). Como en el PHP1A, tiene también una menor respuesta en la producción de AMPc tras la

administración exógena de PTH, pero la actividad eritrocitaria de $Gs\alpha$ es normal o levemente baja.

Si bien el PHP1A y el PPHP se asocian con mutaciones inactivantes en el gen *GNAS*, el PHP1B se asocia con alteraciones en la metilación en el *locus* *GNAS*. Esta alteración supone una pérdida de metilación del *locus* A/B o de una región más amplia del *locus* *GNAS* (A/B, AS o XLAs) o una ganancia de metilación en NESP55. Estos cambios en la metilación pueden ser completos o parciales. Recientemente, se ha descrito alguna familia con alteraciones en la metilación del *locus* *GNAS* (característico del PHP1B), asociada a fenotipo AHO y resistencia hormonal (característico de PHP1A), por lo que hoy en día se clasifican los pacientes como PHP1A o PHP1B utilizando el criterio del trastorno genético asociado, más que por el fenotipo (mutaciones inactivantes en gen *GNAS* para el PHP1A o alteraciones en la metilación en el *locus* *GNAS* para el PHP1B).

El PHP1B puede ocurrir en casos esporádicos (spor-PHP1B) o casos familiares con herencia autosómica dominante (AD-PHP1B). No hay diferencias clínicas claras entre ambas formas.

Frecuentemente, el AD-PHP1B se caracteriza por una pérdida aislada de la metilación del exón A/B materno, que se asocia con microdeleciones en heterozigosis del gen *STX16*, también en el alelo materno. Se han descrito también microdeleciones en los cercanos genes *NESP55* y *AS*, que provocan una pérdida de metilación que afecta a todo el *locus* *GNAS*, incluido A/B. En estos casos familiares, la resistencia hormonal aparece sólo si el trastorno se hereda por vía materna.

La causa de los trastornos en la metilación en casos esporádicos (spor-PHP1B) es más incierta. En algún caso se han detectado disomías parentales [UPD(20)pat], pero en la mayoría no se han descrito elementos (en cis o en trans) que expliquen estas alteraciones, suponiéndose entonces como errores al azar en el mantenimiento de la impronta durante la etapa embrionaria.

Hay un grupo pequeño de casos familiares y esporádicos de PHP1B en los que el trastorno asociado incluye una duplicación de regiones del *locus* *GNAS*, siempre asociado a transmisión materna de dicho trastorno.

De cara al consejo genético, la enfermedad se presenta sólo cuando la microdelección (bien en *STX16*, bien en *NESP55* o *AS*) o la duplicación son heredadas por línea materna. En este caso, al heredarse ese trastorno en el alelo materno, la descendencia presenta pérdida en la metilación, que es la causa de la aparición de la enfermedad. El cuadro clínico

es más leve, no presentándose fenotipo de Albright (o si existe es muy leve), y sólo se han encontrado alteraciones hormonales a nivel de PTH y TSH. Si la alteración estructural es heredada del padre, no tendrá consecuencias en esa generación, y sólo aparecerá pérdida en la metilación (y, por tanto, cuadro de pseudohipoparatiroidismo) cuando sea transmitida por una mujer en cualquiera de las generaciones posteriores. En algunos casos en los que hay pérdida de metilación del exón A/B o de la forma combinada exón A/B más XLAs y no se detectan microdeleciones o duplicaciones asociadas, no se puede precisar el riesgo de transmisión de la enfermedad, por lo cual sólo podemos decir que la enfermedad, en el individuo estudiado, es causada por la pérdida de metilación, pero el riesgo en las generaciones siguientes es incierto.

3.- Pseudohipoparatiroidismo tipo 1C

El PHP1C es una entidad clínica parecida al PHP1A (los pacientes presentan resistencia multihormonal, fenotipo AHO y respuesta baja en la producción de AMPc tras la administración exógena de PTH). A nivel molecular, el PHP1C se debe también a mutaciones inactivantes en el alelo materno del gen *GNAS*. El PHP1C se diferencia del PHP1A en que la actividad eritrocitaria de G_{α} se mantiene normal. Podría explicarse por el lugar que ocupa la mutación en el gen *GNAS* [mutación en la región carboxi-terminal (a menudo en el exón 13), implicada en la interacción de la proteína G_{α} con el receptor]. Sin embargo, también se hipotetiza con que estas diferencias en la actividad eritrocitaria son provocadas de manera artificial durante su determinación analítica, lo que sumado al escaso número de casos descritos y a su semejanza con el PHP1A hacen dudar que sea una entidad propia.

4.- Pseudohipoparatiroidismo tipo 2

Los pacientes con PHP2 (OMIM#203330) también tienen hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia a la PTH, pero no presentan fenotipo AHO ni hay otras afectaciones hormonales. Hasta la actualidad sólo se han descrito unos pocos casos de PHP2 y la naturaleza del defecto molecular responsable de esta variante de PHP se desconoce (no se ha detectado alteración genética en la región del *locus* *GNAS*), pero se piensa que se encuentra distal a la generación de AMPc ya que los niveles de producción de AMPc son normales tras la administración exógena de PTH, aunque la respuesta fosfática está alterada. Se ha asociado a mutaciones en los genes *PRKAR1A* o *PDE4D*.

5.- Otras alteraciones asociadas al gen *GNAS*

La **heteroplasia ósea progresiva o POH** (OMIM#166350) es una enfermedad rara que se

caracteriza por la osificación progresiva de tejidos blandos (dermis y tejido conectivo, músculo, fascias, etc.). El comienzo suele ser en la infancia, produciéndose una formación ósea heterotópica de manera progresiva en tejidos internos. La distribución de la osificación suele limitarse a dermatomas y de un solo lado. Como el PPHP, la POH está causada por mutaciones inactivantes del alelo de origen paterno en el gen *GNAS*, tanto en los casos esporádicos como en los familiares. Sin embargo, generalmente, no hay el fenotipo AHO característico del PPHP, por lo que no se conoce por qué unas mutaciones inactivantes del alelo paterno del gen *GNAS* se asocian a PPHP y otras a POH. Estudios recientes plantean que la gravedad del tipo de mutación (*missense vs nonsense o frameshift*) podría ser la explicación. También se ha postulado que para que haya POH se necesita que haya una alteración en línea germinal y una segunda mutación en línea somática (*two hit*).

En el caso del **Osteoma Cutis** (OC) aislado, también asociado a mutaciones inactivantes en *GNAS* de origen paterno, se produce asimismo una osificación heterotópica sin alteración hormonal ni AHO, pero la formación de nódulos o placas se limita a la dermis y a tejidos subcutáneos, por lo que se considera la manifestación inicial de POH, o una forma limitada de la misma.

Diversas **mutaciones activantes** en el gen *GNAS*, de tipo dominante, producen proteínas denominadas oncogén *gsp*, que se asocian con tumores endocrinos y no endocrinos al producirse en línea somática: adenomas hipofisarios secretores de GH o ACTH, tumores en el tiroides, carcinomas renales, etc. Por otra parte, el **síndrome de McCune Albright** (MAS, OMIM#174800), que cursa con una triada clásica de displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz periférica y manchas cutáneas “de café con leche”, está causado por mutaciones somáticas activantes en mosaico en la posición Arg201 o Gln227 del gen *GNAS*.

6.- Alteraciones con fenotipos similares a PHP

El **síndrome AHO-like** (OMIM #600430) es una enfermedad rara (incidencia de 1:10.000) que cursa con un fenotipo similar al del PHP: braquidactilia, afectando a metacarpos y metatarsos, estatura baja, facies dismórfica y, en ocasiones, una discapacidad intelectual moderada. Sin embargo, existe presencia de grandes malformaciones en un 30% de los pacientes: anomalías cardíacas, genitourinarias, gastrointestinales, del sistema nervioso central, etc., y ausencia de alteraciones en el metabolismo calcio/fósforo. El síndrome está causado por deleciones terminales en 2q37, de diferentes tamaños y afectando a diversos genes, lo que provoca la clínica variable que lo caracteriza.

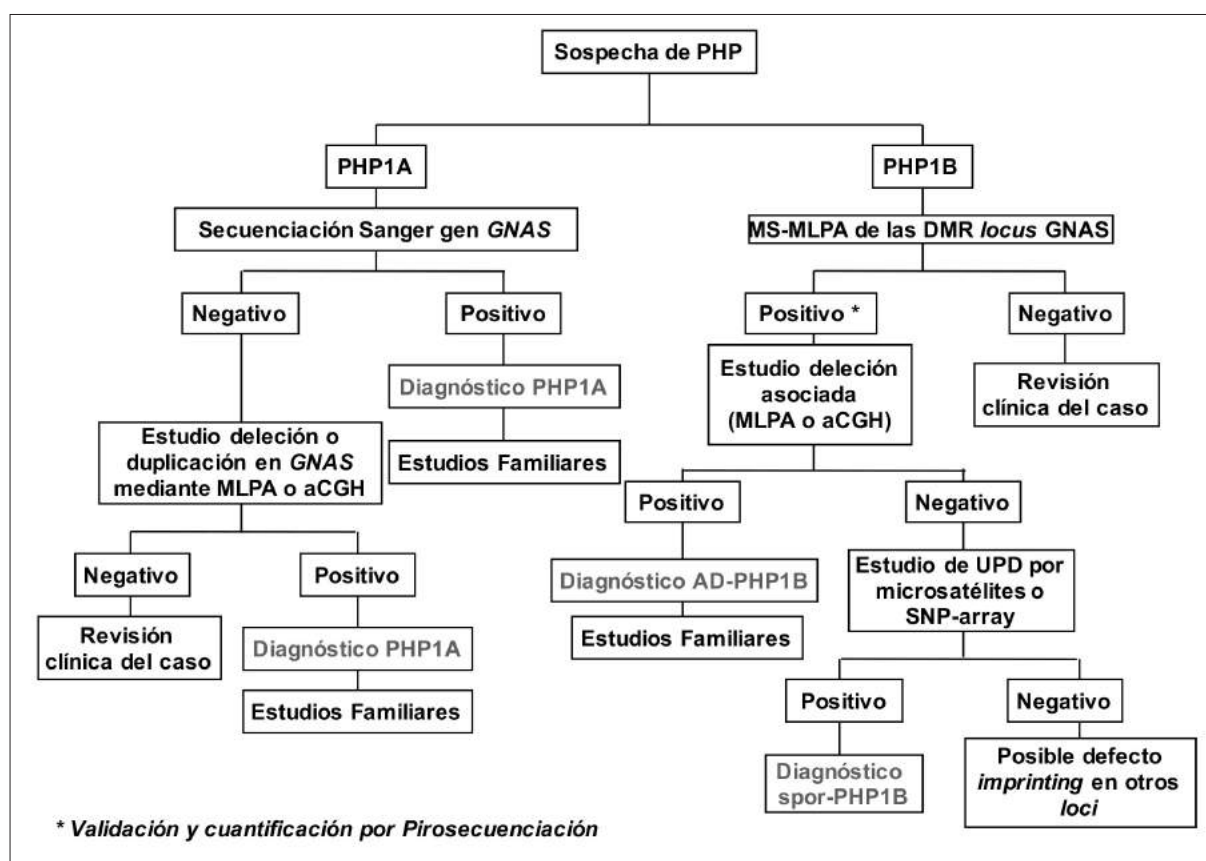


Figura 4. Métodos de estudio molecular del locus GNAS.

MLPA: multiplex ligation-dependant probe amplification. **MS-MLPA:** methylation specific-multiplex ligation-dependant probe amplification. **aCGH:** comparative genomic hybridization array. **SNP-array:** single nucleotide polymorphism array. **DMR:** Regiones diferencialmente metiladas. **UPD:** disomía uniparental.

Las **acrodiosostosis tipo 1** (OMIM#101800, ACRDYS1) y **tipo 2** (OMIM#614613, ACRDYS2) son displasias óseas raras caracterizadas por braquidactilia severa, disostosis facial, estenosis espinal, estatura moderadamente baja y presencia o no de resistencia hormonal en ambos casos. El fenotipo, además de la ocasional resistencia multihormonal, asemeja ambas acrodiosostosis con el PHP, lo que hace difícil su diagnóstico diferencial. En general, las acrodiosostosis no cursan con calcificaciones subcutáneas o intracraneales, lo que puede orientar el diagnóstico. Asimismo, las acrodiosostosis 1 y 2 son prácticamente indistinguibles entre sí a nivel clínico, por lo que se necesita un diagnóstico molecular. Así, la ACRDYS1 está causada por mutaciones heterocigotas inactivantes en el gen *PRKAR1A* (17q24.2), mientras que la ACRDYS2 está causada por mutaciones en el gen *PDE4D* (5q11.2-q12.1).

Métodos moleculares empleados en el estudio del locus GNAS

En función de la sospecha clínica, se puede proponer un algoritmo de diagnóstico genético (Figura 4). El estudio en ambas hebras de ADN de los exo-

nes 1-13 y regiones intrónicas flanqueantes del gen *GNAS* mediante **secuenciación directa por tecnología Sanger** se realizará para la detección de mutaciones puntuales o deleciones o inserciones pequeñas en pacientes con sospecha de PHP1A. Si no se detectara ninguna alteración, es necesario confirmar la presencia de grandes deleciones o duplicaciones en la región mediante el uso de las técnica de **MLPA** (*multiplex ligation-dependant probe amplification*) o **arrays-CGH**. En caso de existir alguna de estas alteraciones, es necesario realizar el estudio en los familiares directos disponibles, con el fin de poder facilitarles un seguimiento clínico y un consejo genético adecuado.

Los pacientes con sospecha clínica de PHP1B serán estudiados por **MS-MLPA** (*methylation specific-multiplex ligation-dependant probe amplification*) para detectar defectos en la metilación de la región y, simultáneamente, las deleciones o duplicaciones descritas asociadas a dichos defectos en la impronta. Es posible que sea necesario el uso de **arrays-CGH** o **long-PCR** para determinar el alcance de dichos defectos estructurales. En caso de disponer de la tecnología necesaria, es recomendable validar

esa alteración en la impronta y cuantificar el estado de la metilación en las DMR de la región mediante **pirosecuenciación** con *primers* específicos tras tratamiento con bisulfito del ADN genómico.

Si existe pérdida de metilación en el *locus* GNAS sin alteraciones estructurales asociadas, es necesario descartar la disomía uniparental [UPD(20)pat] mediante **PCR fluorescente de microsatélites** de la región 20q, o **arrays-SNP**, siendo imprescindible en estos casos el análisis del trío familiar (caso índice y ambos progenitores).

Resumen

- El pseudohipoparatiroidismo (PHP) se asocia con alteraciones en el *locus* GNAS en 20q13.
- GNAS es un complejo *locus* improntado, cuyo producto principal es la proteína Gs α .
- Mutaciones inactivantes en el gen *GNAS* provocan PHP1A o PHP1C cuando son transmitidas por la madre; cuando son transmitidas por el alelo paterno producen PPHP o, en algunos casos, heteroplasia ósea progresiva (POH).
- Mutaciones activantes en el gen *GNAS* producen síndrome de McCune Albright (MAS), o tumores endocrinos.
- El gen *GNAS* está improntado y se expresa principalmente a partir del alelo materno en algunos tejidos diana, por lo que el heredar mutaciones vía materna implica también una resistencia multihormonal (PHP1A).
- Un segundo tipo de alteraciones que a veces se observan en los PHP, en aquellos pacientes que no tienen mutaciones en el gen *GNAS*, son las alteraciones en el patrón de metilación en el *locus* GNAS que se asocian a PHP1B. Éstas pueden ser:
 - Pérdida de metilación del exón 1A (exón A/B). Estos pacientes tienen resistencia a PTH y no desarrollan AHO, ya que los defectos en el *imprinting* no tienen efectos en la expresión de Gs α en la mayoría de los tejidos, debido a que Gs α se expresa de forma bialélica (excepto en algunos tejidos: túbulo renal, hipófisis, gónadas, etc.). En la mayoría de las familias la pérdida de metilación en este exón se ve acompañada de una delección en la región del gen STX16 que es heredada de la madre (situada antes del extremo 5' del gen).
 - Pérdida en la metilación combinada de otros genes del *locus* GNAS. Algunos ca-

sos con pérdida de metilación combinada han presentado una delección (también heredada de la madre) en la región de NESP55 y el promotor antisentido. Unos pocos casos presentan pérdida de metilación combinada asociada a duplicaciones de origen materno en la región GNAS.

- La pérdida de metilación completa (incluyendo el exón A/B y XL α s) también puede deberse a la isodisomía paterna, es decir, al hecho de haber recibido los dos cromosomas 20q de origen paterno y ninguno materno.
- El PHP1B se presenta sólo cuando la delección (bien en *STX16*, bien en *NESP55*) o la duplicación es heredada de una mujer. Al ocurrir este trastorno y ser transmitido por una mujer, se acompañará de una pérdida en la metilación en la descendencia, que es la causa de la aparición de la enfermedad.
- La pérdida de metilación en sí no se hereda. Sin embargo, en un 50% de los casos, la alteración estructural portada por la madre puede ser heredada y entonces, los pacientes presentarán pérdida de metilación. Si la alteración es heredada del padre, no tendrá consecuencias en esa generación, y sólo aparecerá pérdida en la metilación (y por tanto cuadro de pseudohipoparatiroidismo) cuando sea transmitida por una mujer en cualquiera de las generaciones posteriores.
- En algunos casos con pérdida de metilación del exón 1A o de la forma combinada exón 1A más XL α s, no se detectan delecciones o duplicaciones asociadas. En este caso no podemos precisar el riesgo de transmisión de la enfermedad. Solo se puede decir que la enfermedad, en el individuo estudiado, es causada por la pérdida de metilación, pero el riesgo a generaciones siguientes es incierto.

Referencias bibliográficas

- 1- Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. Curr Osteoporos Rep. 2015 Jun;13(3):146-58. doi: 10.1007/s11914-015-0268-x.
- 2- Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. Hum Mutat. 2015 Jan;36(1):11-9. doi: 10.1002/humu.22696. Epub 2014 Nov 28.
- 3- Turan S, Bastepe M. The GNAS complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprint-

ted gene. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(4):229-41. doi: 10.1159/000355384. Epub 2013 Oct 3.

4- Mantovani G, Linglart A, et al. Clinical utility gene card for: pseudohypoparathyroidism. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jun;21(6). doi: 10.1038/ejhg.2012.211. Epub 2012 Sep 12.

5.- Bréhin AC, Colson C, et al. Loss of Methylation at GNAS Exon A/B Is Associated With Increased Intrauterine Growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr; 100(4): E623–E631. Epub 2015 Jan 20. doi: 10.1210/jc.2014-4047.

6.- Linglart A, Maupetit-Mehouas S, Silve C. GNAS-Related Loss-of-Function Disorders and the Role of Imprinting. *Horm Res Paediatr* 2013;79:119–129 DOI: 10.1159/000348516

7.- Perez-Nanclares G, Velayos T, et al Pseudohypoparathyroidism type Ib associated with novel duplications in the GNAS locus. *PLoS One*. 2015 Feb 24;10(2):e0117691. doi: 10.1371/journal.pone.0117691. eCollection 2015.

8.- Cairns D, Pignolo R, et al. Somatic disruption of GNAS in chick embryos mimics progressive osseous heteroplasia. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3624–3633. doi:10.1172/JCI69746.

Síndrome del Ovario Poliquístico en la Adolescente

Lourdes Ibáñez

Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona

El hiperandrogenismo ovárico asociado a oligo-anovulación [“Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) según la definición del National Institutes of Health] es la causa más frecuente de hirsutismo, acné y trastornos menstruales en la adolescente, y es también la **causa más frecuente de infertilidad por anovulación** ⁽¹⁾. Los tratamientos de fertilidad resultan en embarazos complicados con diabetes gestacional, pre-eclampsia, y partos prematuros ⁽²⁾. El SOP se asocia a otras co-morbilidades en la edad adulta, como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, carcinoma de endometrio y depresión, que alteran de manera significativa la calidad de vida de estas pacientes ⁽³⁾.

Aunque la **fisiopatología** del SOP no está del todo esclarecida, en la mayoría de los casos el hiperandrogenismo podría ser el resultado de un desequilibrio entre la capacidad para almacenar lípidos que tiene la paciente (determinada por la adipogénesis en etapas precoces de la vida) y la cantidad de lípidos (aporte calórico) que tiene que almacenar en etapas posteriores de la vida. En caso de un aporte calórico excesivo, los lípidos se depositan ectópicamente en hígado y otras vísceras, determinando resistencia a la insulina, aumento de la síntesis de gonadotropinas y andrógenos, y un estado de inflamación de bajo grado ^(1,4). La epidemia de obesidad en edad pediátrica y el bajo peso al nacer seguido de un crecimiento postnatal rápido y exagerado serían factores predisponentes al desarrollo de esta secuencia en pacientes con susceptibilidad genética ^(1,4).

No existe consenso sobre los **criterios diagnósticos** del SOP en adolescentes. La utilización de los criterios aplicables en adultas puede determinar un diagnóstico erróneo, sobre todo en adolescentes muy jóvenes en las que las irregularidades menstruales durante los primeros años post-menarquia

son fisiológicas ⁽⁵⁾. En ausencia de consenso, proponemos la siguiente tríada en la práctica clínica: a) presencia de hirsutismo o acné inflamatorio ^(6,7); b) aumento de las concentraciones de testosterona total y/o del índice de andrógenos libre [IAL; testosterona total (nmol/L) x 100 / sex hormone-binding globulin (SHBG, nmol/L)], en fase folicular del ciclo (días 3-8) o después de dos meses de amenorrea ^(1,3); c) oligomenorrea (ciclos de más de 45 días) o amenorrea secundaria (ausencia de ciclos durante más de 3 meses) dos o más años después de la menarquia ^(1,5).

Al menos dos tercios de las pacientes con SOP presentan **resistencia a la insulina**, que puede estimarse a partir de las concentraciones basales de glucosa e insulina mediante el “homeostasis model assessment” (HOMA). La resistencia a la insulina puede existir en ausencia de obesidad, favorecida por la distribución centripeta de la grasa (visceral) que presentan estas adolescentes, y se asocia a un perfil lipídico desfavorable y a alteración de marcadores de inflamación (proteína C-reactiva ultrasensible), y de riesgo cardiovascular (grosor de la carótida) ⁽⁸⁾. En adolescentes obesas, o en aquéllas con bajo peso al nacer, pubertad adelantada y menarquia temprana, estaría indicado realizar además una sobrecarga oral de glucosa, por mayor riesgo de presentar intolerancia a la glucosa.

Se debe establecer el **diagnóstico diferencial** con otras entidades, fundamentalmente con la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa; para ello se determinarán de forma sistemática las concentraciones séricas de 17-hidroxiprogesterona (normal <200 ng/dL), en fase folicular del ciclo o después de dos meses de amenorrea ^(1,5). Otras patologías que se acompañan de hiperandrogenismo (tumores productores de andrógenos) suelen presentar características clínicas específicas.

No existe ningún fármaco autorizado para el **tratamiento** del SOP. Las opciones terapéuticas deben tener como objetivo no sólo revertir los síntomas y signos derivados del exceso de andrógenos, sino también normalizar los marcadores de riesgo de las co-morbilidades, con el fin de retrasar o evitar su desarrollo. El tratamiento **farmacológico** clásicamente recomendado independientemente de la necesidad –o no- de contracepción- son los anticonceptivos orales (ACOs), constituidos por diferentes asociaciones de estroprogestágenos ⁽⁹⁾. Los ACOs reducen la secreción ovárica de andrógenos, y elevan de manera significativa las concentraciones de SHBG, determinando ciclos “regulares” anovulatorios. Sin embargo, los efectos sobre la fertilidad y la homeostasis endocrino-metabólica son contradictorios ⁽¹⁰⁾.

En adolescentes con **sobrepeso/obesidad**, la dieta equilibrada y el ejercicio físico son los pilares fundamentales del tratamiento. Se ha demostrado que en mujeres obesas con SOP, la pérdida de peso asociada a pérdida de grasa abdominal restaura la ovulación ⁽¹¹⁾. Ocasionalmente, la administración de sensibilizantes de la acción de la insulina, como la metformina, tiene efectos aditivos beneficiosos ⁽¹²⁾. En adolescentes **sin obesidad** que no precisan contracepción –la mayoría de las adolescentes jóvenes- la combinación de sensibilizantes de la acción de la insulina y antiandrógenos a dosis bajas tiene los mismos efectos sobre el hiperandrogenismo que los ACOs, pero ejerce efectos más beneficiosos sobre la resistencia a la insulina, marcadores de riesgo cardiovascular y grasa ectópica (hepática) ^(8, 13, 14). Estos efectos persisten al suspender el tratamiento, y se acompañan de una porcentaje de ciclos ovulatorios significativamente superior que después del tratamiento con ACOs ^(8, 15). En caso de riesgo de embarazo, la terapia combinada puede asociarse a contracepción de larga duración, como los dispositivos intrauterinos, considerados aptos para adolescentes ⁽¹⁶⁾.

En resumen, es importante detectar pacientes de riesgo para el desarrollo de SOP y establecer medidas preventivas precoces (dieta, ejercicio físico regular, y ocasionalmente sensibilización a la insulina); en pacientes que hayan desarrollado SOP, instaurar un tratamiento farmacológico que permita no sólo revertir la sintomatología, sino restablecer la función ovulatoria y retrasar o prevenir el desarrollo futuro de co-morbilidades.

Referencias bibliográficas

1. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014;100:499-508.

2. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015; 21:575-592.

3. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:911-919.

4. Corbett SJ, Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373:39-50.

5. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee PA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015; Apr 1. [Epub ahead of print]

6. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics* 2015; 136: 1154-1165.

7. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.

8. Ibáñez L, Díaz M, Sebastiani G, Marcos MV, López-Bermejo A, de Zegher F. Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E902-907.

9. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Hassan Murad M, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565-4592.

10. See comment in PubMed Commons below Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:P1-P29.

11. Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JH, Zwerver J, Slart RH, Vd Jagt EJ, Muller Kobold AC, Wolffenbuttel BH, Land JA, Hoek A. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod* 2011; 26:2505-2512.

12. Bredella MA, McManus S, Misra M. Impact of metformin monotherapy versus metformin with oestrogen-progesterone on lipids in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:199-203.
13. Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:243-252.
14. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, Gupta N, Zargar MA, Wani TA, Mudasir S, Mir FA, Taing S. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3599-3607.
15. Ibáñez L, Díaz M, López-Bermejo A, de Zegher F. Early normalization of ovulation in the polycystic ovary syndrome. Program of the 98th Annual Meeting of the Endocrine Society. (OR-21-2). Boston, MA, USA, April 2, 2016.
16. Braverman PK, Adelman WP, Alderman EM, Breuner CC, Levine DA, Marcell AV, O'Brien RF, Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. *Pediatrics* 2014; 134:e1244-1256.

Diabetes neonatal: el interés de una patología infrecuente

José M^a Gómez Vida¹, Ricardo Pérez Iáñez²

¹Hospital Clínico, Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada

²Hospital de Motril. Granada

Introducción

Es muy infrecuente que la diabetes se presente en épocas precoces de la vida, tanto que el diagnóstico de una diabetes en un paciente menor de 6 meses permite excluir, casi con total seguridad, que sea una diabetes tipo 1.

El interés de esta enfermedad infrecuente, radica en que la diabetes neonatal (DN) es un magnífico ejemplo de *medicina personalizada*, en la que los progresos de la genética molecular nos han permitido conocer su fisiopatología, ofrecer diagnóstico prenatal y consejo genético, prever su evolución y, finalmente, seleccionar un tratamiento adecuado al defecto molecular.

Pretendemos esbozar, desde nuestra experiencia clínica-asistencial, los avances en la comprensión de esta patología, ejemplo también de *investigación traslacional*, capaz de aunar la investigación básica con cambios en el abordaje clínico.

Nuestro primer contacto con esta patología ocurre hace 15 años, en el Hospital Comarcal de Motril, cuando un recién nacido de madre diabética presentaba una sorprendente y mantenida hiperglucemia desde la primera determinación realizada. En ese momento sólo sabíamos que la diabetes neonatal (DN) era una enfermedad "muy rara" (se estimaba 1/500.000 RN vivos) con dos subgrupos: DN Permanente (DNP) y DN Transitoria (DNT), ambos de etiología desconocida. La historia constató que la madre era diabética desde el 2º mes de vida y que una tía, hermana de la madre, lo era desde los 13 años. Dos años después, la hermana de nuestro caso índice, mostraba hiperglucemias desde el primer control: tenían una DNP y el único tratamiento posible era la insulina. Unos años más tarde el hallazgo de una mutación en el gen KIR 6.2 de nuestros pacientes permitió cambiar a sulfonilureas.

Tener el diagnóstico molecular de la enfermedad y que dicho estudio derivase en el cambio a un tratamiento más cómodo, fisiológico y exitoso era algo impensable hace "sólo" 15 años.

Poco después del primer caso descrito, otra paciente recién nacida con extremo bajo peso y llamativa macroglosia (edad gestacional: 38+6 semanas, Peso: 1.770 g (-3,72 SDS). Longitud: 45 cm (-2,61 SDS) y PC: 32 cm (-1,52 SDS)), presentaba también hiperglucemias desde el primer día de vida. Precisó tratamiento insulínico hasta el 4º mes de vida. Su estudio genético mostró una isodisomía uniparental paterna en 6q24. Actualmente tiene 7 años y permanece asintomática.

Finalmente otra recién nacida de nuestra zona presentó un debut diabético con cetoacidosis grave (pH 7,05, Bicarbonato 4,6, PCO₂ 17,2; Glucemia 890 mg%) a los 10 días de vida. Era la primera hija de unos padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Embarazo controlado. Cesárea en semana 41+5 (indicada por embarazo prolongado). Apgar 9-9. Peso al nacer: 2.350 g (-2,8 SDS) y longitud: 48 cm (-1,58 SDS). Actualmente tiene 5 años y sigue precisando insulina. Los estudios realizados (genes KCNJ11, ABCC8, INS y GCK y estudio de metilación en 6q24) no han demostrado alteraciones.

Hoy conocemos más de 20 causas genéticas de DN (mutaciones en 21 genes y anomalías de metilación en el locus 6q24) que identifican los diferentes subtipos clínicos de la enfermedad (DNP aislada, DNT y síndromes complejos, que asocian algunas características clínicas extrapancreáticas a DN: Wolcott-Rallison, IPEX, Roger, etc.) (Las TABLAS 1 y 2 resumen los genes afectados y sus características clínicas asociadas).

Se estima que DN ocurre en 1/100.000-300.000 nacidos vivos. Las diabetes monogénicas (DM) en

Tabla 1. Características genéticas y clínicas de los diferentes subtipos de Diabetes Monogénicas (DN y MODY).
(Modificado de Rubio-Cabezas O et al: *The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes. 2014).

Gen	Locus	Herencia	Datos clínicos
Desarrollo pancreático normal			
PLAGL1/HYMAI	6q24	Variable (imprinting)	DNT± macroglosia ± hernia umbilical
ZFP57	6p22.1	Recesiva	DNT (sind de hipometilación ± macroglosia ± retraso desarrollo ± defectos umbilicales ± cardiopatía congénita
PDX1	13q12.1	Recesiva	DNP + agenesia pancreática (esteatorrea)
PTF1A	10p12.2	Recesiva	DNP+ agenesia pancreática (esteatorrea)+hipoplasia/aplasia cerebelar + disfunción respiratoria central
PTF1A enhancer	10p12.2	Recesiva	DNP+ agenesia pancreática sin alteraciones de SNC
HNF1B	17q21.3	Dominante	DNT+ hipoplasia pancreática y quistes renales
RFX6	6q22.1	Recesiva	DNP + atresia intestinal+agenesia de vesícula biliar
GATA6	18q11.1-q11.2	Dominante	DNP + agenesia pancreática+defectos cardíacos congénitos+anomalías biliares
GATA4	8p23.1	Dominante	DNP + agenesia pancreática+ defectos cardíacos congénitos
GLIS3	9p24.3-p23	Recesiva	DNP+ hipotiroidismo congénito+glaucoma+fibrosis hepática+quistes renales
NEUROG3	10q21.3	Recesiva	DNP+ anendocrinosis entérica (diarrea malabsortiva)
NEUROD1	2q32	Recesiva	DNP+hipoplasia cerebelar + alteración visual+sordera
PAX6	11p13	Recesiva	DNP +microftalmía + malformaciones cerebrales
MNX1	7q36.3	Recesiva	DNP + retraso desarrollo + agenesia sacra + ano imperforado
NKX2-2	20p11.22	Recesiva	DNP + retraso desarrollo + hipotonía + talla baja + sordera +constipación

conjunto (DN y MODY) suponen hasta un 10-15% de las diabetes pediátricas y 1-4% de todos los casos de diabetes. Al ser trastornos genéticos primarios de la célula β (*errores del metabolismo*) suponen una oportunidad única para la comprensión de su fisiología.

Relevancia clínica del diagnóstico de diabetes monogénica

Conseguir un diagnóstico molecular específico ayudará a predecir el posible curso de la enfermedad y seleccionar el tratamiento más adecuado por lo que, en general, la identificación de niños con DM suele mejorar su atención clínica. Además, el

diagnóstico molecular permite el consejo genético y la posible reclasificación del diagnóstico de otros familiares afectados.

En los últimos años asistimos a un cambio en el paradigma del abordaje diagnóstico de estos pacientes, por el abaratamiento y la mayor accesibilidad de los tests genéticos (los métodos de secuenciación mejorados permiten el análisis simultáneo de varios genes de forma fiable, rápida y asequible): se aconseja la realización precoz de un estudio genético que incluya todos los posibles genes afectados, sin esperar a que el curso clínico dirija la selección de la prueba como hacíamos hasta ahora. Así se propone en la "Guía de Consenso de Práctica Clí-

Tabla 2. Características genéticas y clínicas de los diferentes subtipos de Diabetes Monogénicas (DN y MODY). (Modificado de Rubio-Cabezas O et al. *The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents*. *Pediatr Diabetes*. 2014).

Gen	Locus	Herencia	Datos clínicos
Función anormal de la célula β			
KCNJ11	11p15.1	Esponánea o dominante	DNP / DNT \pm DEND
ABCC8	11p15.1	Esponánea, dominante o recesiva	DNP / DNT \pm DEND
INS	11p15.5	Recesiva aislada	DNP or DNT
GCK	7p15-p13	Recesiva aislada	DNP
SLC2A2 (GLUT2)	3q26.1-q26.3	Recesiva	Síndrome de Fanconi-Bickel: DNP + hipergalactosemia, disfunción hepática
SLC19A2	1q23.3	Recesiva	Síndrome de Roger: DNP + anemia megaloblástica que responde a tiamina y sordera
Dstrucción de la célula β			
INS	11p15.5	Esponánea o dominante aislada	DNP
EIF2AK3	2p11.2	Recesiva	Síndrome de Wolcott-Rallison: DPN+displasia esquelética+disfunción hepática recurrente
IER3IP1	18q21.2	Recesiva	DNP+microcefalia+lisencefalia+encefalopatía epiléptica
FOXP3	Xp11.23-p13.3	Recesiva ligada a X	Síndrome IPEX (enteropatía autoinmune, eczema, hipotiroidismo autoinmune e IgE elevada)
WFS1	4p16.1	Recesiva	DNP*+atrofia óptica \pm diabetes insipid \pm sordera (*La edad media al diagnóstico entre los pacientes con mutaciones en WFS1 es aproximadamente 5 años)

nica de la ISPAD de 2014” en la diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de vida y se avala en el impactante estudio de Elisa De Franco publicado en *Lancet* 2015, al que dedica un editorial la prestigiosa publicación *Nature Reviews Endocrinology*.

Los autores describen la transformación de la práctica clínica al realizar las pruebas genéticas en el momento del diagnóstico en lo que representa un nuevo marco de abordaje de estos pacientes, en el que las pruebas genéticas definen, en lugar de confirmar, el diagnóstico clínico y marcan el posible tratamiento.

Diabetes neonatal permanente:

1) Alteraciones en la función del canal de K-ATP dependiente

Los canales de K⁺ sensibles al ATP (K-ATP) son estructuras proteicas constituidas por 4 subunida-

des Kir6.2, que forman el poro del canal, y otras 4 subunidades reguladoras SUR1 (receptor de las sulfonilureas), que envuelven a las anteriores. Sus genes codificadores son KCNJ11 y ABCC8, respectivamente. Su función en la célula β es la de acoplar el estado metabólico intracelular a la actividad eléctrica de la membrana celular: el aumento de la glucemia produce entrada de glucosa en la célula y conlleva un aumento de síntesis de ATP, que estimula el canal K-ATP y produce su cierre. Así se despolariza de la membrana y, mediante la entrada de Ca, se segrega insulina. Estos canales también están presentes en células musculares y neuronas.

Mutaciones activadoras en KCNJ11 o ABCC8, que impiden el cierre del canal K-ATP son la causa más frecuente de DNP (casi siempre por mutaciones en KCNJ11, descritas inicialmente en 2004 y en un tercio de las que afectan a ABCC8, comunicadas desde 2006) y la segunda causa DNT.

Clínicamente hay un leve retraso de crecimiento intrauterino y suelen diagnosticarse en los 3 primeros meses de vida. Los casos con DNT, remiten más tarde y recaen antes que los asociados a otras alteraciones genéticas.

En general hay buena correlación entre el tipo de mutación y el fenotipo clínico (más afectación cuanto mayor es el déficit funcional del canal). Pero se conocen familias con expresión clínica diferente en sus distintos miembros afectados, lo que sugiere la implicación de otros factores (ambientales o epigenéticos) que modularían la fisiopatología.

En la familia que aportamos, la mutación en Kir 6.2 estaba presente en la madre y los dos hijos que tuvieron un debut claramente neonatal. Pero también en la hermana de la madre, cuyo diagnóstico se produce a los 13 años y en la abuela materna que no es diabética.

En la mayoría de casos, las mutaciones dominantes en el canal K-ATP, heterocigotas, ocurren de novo. Los familiares sanos tienen un riesgo mínimo de transmitirla pues se han descrito casos de mosaicismo en línea germinal. El 40% de los pacientes con mutaciones en ABCC8 tienen una herencia autosómica recesiva.

La afectación del canal K-ATP en otros órganos (músculo y neuronas) conlleva que un tercio de los pacientes asocien clínica neurológica con un amplio espectro de manifestaciones (la más grave, conocida como síndrome DEND, asocia DNP, retraso del desarrollo neurológico, hipotonía y epilepsia).

El 90% de los pacientes son sensibles al tratamiento con sulfonilureas. Se usan dosis mayores que las empleadas en diabetes tipo 2 (dosis media de glibenclamida: 0,5 mg/kg/día). El cambio a sulfonilureas mejora el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, ni asociar otros efectos secundarios importantes, aunque el tiempo de seguimiento de estos tratamientos es aún corto. Además, se han descrito mejorías en la disfunción neurológica (DEND) con el cambio de tratamiento, lo que apoya la importancia de un diagnóstico genético precoz, que quizás evite y/o module el desarrollo de alteraciones neurológicas (desconocemos el modo en que el uso precoz de sulfonilureas puede cambiar el pronóstico neurológico de los casos afectados).

Debe realizarse un seguimiento a largo plazo vigilando aparición de posibles efectos secundarios clásicamente asociados a sulfonilureas (disfunción hepática, reacciones dermatológicas, pancitopenia y aumento de la mortalidad cardiovascular). Pero hay que señalar que estos acontecimientos se han observado en el tratamiento de una población adul-

ta con diabetes tipo 2. Por contra los pacientes con DNP iniciarán el tratamiento de por vida a una edad muy temprana y en dosis más altas, por lo que debe plantearse a la familia el riesgo/beneficio de su uso, incluyendo posibles efectos desconocidos, tales como la reciente observación de decoloración dental.

Los pocos pacientes que no responden suelen ser mayores en el momento del cambio (en una publicación de 2006, dos de los cinco pacientes que no lograron una transición exitosa a sulfonilureas eran padres con las mismas mutaciones que sus hijos, que sí se beneficiaron del cambio). Lo que hace suponer una pérdida de masa de células β ligada al tiempo de evolución en estos casos y resalta, de nuevo, la importancia del inicio diagnóstico precoz.

En nuestro caso todos los miembros de la familia citada, incluyendo el segundo hijo de la hermana afecta, que también tenía DNP e inició tratamiento con glibenclamida a los 10 meses de vida, han respondido satisfactoriamente. La respuesta fue precoz, en los primeros días del cambio, que iniciamos en régimen hospitalario, manteniendo la insulino terapia basal (glargina), con 0,3 mg/kg/día de glibenclamida en dos tomas/día. El ingreso medio duró 3 días y, todos, se fueron de alta sin insulina. Otro de nuestros casos, sin relación con esta familia y DNP con una mutación distinta en Kir 6.2, precisó 0,8 mg/kg/día de glibenclamida con insulino terapia basal (glargina) asociada durante un mes antes de apreciar mejoría en el control glucémico. En todos nuestros 6 casos hubo que reducir luego la dosis de glibenclamida inicial. Hasta la fecha, tras una media de tratamiento de 4 años, no han aparecido complicaciones reseñables.

Hay pocos datos sobre el uso de otros antidiabéticos orales y aunque algún estudio sugiere un beneficio adicional (con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4), se precisan más pruebas de su eficacia.

Es importante señalar que, en los pacientes con DNP tratados con sulfonilureas, la secreción de insulina parece estar en relación con las ingestas, pues muestran gran capacidad de respuesta a glucosa oral o comidas mixtas y mucho menor para glucosa intravenosa. Parece que las sulfonilureas permiten y/o precisan de otros moduladores de la secreción de insulina, probablemente en relación con las hormonas incretinas. Ello abre nuevas vías de investigación y futuros tratamientos.

2) Mutaciones en el gen de la insulina (INS)

Mutaciones heterocigotas en INS son la segunda causa más común de DNP. Conllevan la producción de una molécula de proinsulina anómala y mal

plegada que se acumula en el retículo endoplasmático y ocasiona la apoptosis precoz de la célula β . El retraso del crecimiento intrauterino en estos pacientes es similar al de los afectados de mutaciones del canal K-ATP, aunque la diabetes se presenta un poco más tarde, incluso después de los 6 meses de vida.

3) Mutaciones del gen GCK

La glucoquinasa es el "sensor" de la glucosa en las células β al catalizar la etapa limitante de la velocidad de la fosforilación de la glucosa en la glucólisis. Las mutaciones en heterocigosis del gen GCK producen una hiperglucemia no progresiva, leve, con agrupación familiar (MODY 2), pero su presencia en homocigosis o heterocigosis compuesta, suprime la secreción de insulina. Los casos afectados tienen un retraso severo del crecimiento intrauterino y se diagnostican muy precozmente (primer o primeros días de vida). Requieren insulino-terapia de por vida. Las mutaciones en GCK suponen un 2-3% de los casos de DNP. Su herencia es recesiva.

Diabetes neonatal transitoria

Diabetes neonatal por anomalías de la impronta en 6q24

Un 70% de las DNT se deben a la sobreexpresión de genes improntados del locus 6q24 (genes PLA-GL1 y HYMAS). En circunstancias normales esta región tiene impronta materna, de forma que sólo se expresa el alelo heredado del padre.

Hay tres posibles mecanismos moleculares implicados: una disomía uniparental paterna del cromosoma 6 (total o parcial, afectando a 6q24), que ocurre en el 50 % de los casos esporádicos; la duplicación paterna desequilibrada de esta región (que ocurre en la mayor parte de los casos familiares) o la pérdida de metilación del alelo materno (casos esporádicos). El defecto de metilación puede aparecer en el contexto de un síndrome de hipometilación generalizada, que implica al gen ZFP57 (síndrome que asocia defectos cardíacos congénitos, malformaciones cerebrales, etc.).

El dato clínico más relevante al nacimiento es el severo retraso del crecimiento fetal, resultado de la deficiencia de insulina, lo que ocasiona el ingreso del recién nacido y el diagnóstico muy temprano de la hiperglucemia en estos casos (primeros días de vida) en comparación con otras causas de DN. Un tercio de los pacientes muestran macroglosia y, más raramente, hernia umbilical. En general tienden a necesitar menores dosis de insulina y a remitir en la diabetes espontáneamente en los primeros meses de vida (mediana: 12 semanas de vida), por lo general antes del año. Posteriormente

2/3 de los casos recaen de nuevo con reaparición de la diabetes en la adolescencia o edad adulta. Durante la remisión pueden ocurrir hiperglucemias transitorias en relación con enfermedades intercurrentes.

El consejo genético dependerá del mecanismo molecular subyacente. La disomía uniparental suele ser esporádica y el riesgo de recurrencia en hermanos es bajo. La duplicación paterna de la región 6q24 implica que el varón afectado tiene una probabilidad del 50% de transmitir la mutación y la enfermedad a sus hijos.

Conclusiones

Todos los pacientes con diabetes en los primeros 6 meses de vida tienen una forma monogénica de diabetes y deben someterse, independientemente de la edad que tengan, a un estudio de genética molecular, lo más exhaustivo posible, para intentar definir el subtipo de diabetes que padecen.

Debe mantenerse un alto grado de sospecha de diabetes monogénica en los debut diabéticos ocurridos entre los 6-12 meses de edad, que no presenten autoinmunidad pancreática. En ellos también debe indicarse el estudio genético

Es evidente que los beneficios derivados de la catalogación genética del cuadro obligan a realizar las pruebas lo más precozmente posible, antes de que se hayan manifestado otras posibles características del cuadro clínico.

Hay que resaltar la importancia de la correcta interpretación de los análisis genéticos, máxime en los casos que se realizan en familiares asintomáticos de pacientes, lo que implica una estrecha relación entre el laboratorio y el clínico.

Referencias bibliográficas

1. Rubio-Cabezas O and Ellard S. Diabetes Mellitus in Neonates and Infants: Genetic Heterogeneity, Clinical Approach to Diagnosis, and Therapeutic Options. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):137-46.
2. Siri Atma W. Greeley, Susan E. Tucker, Rochelle N. Naylor, Graeme I. Bell, and Louis H. Philipson: Neonatal Diabetes Mellitus: A Model for Personalized Medicine. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(8): 464-472
3. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009;52:1683-1685

4. Eide SA, et al. Prevalence of HNF1A (MODY3) mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study). *Diabet Med* 2008;25:775-781.
5. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:47-64.
6. Murphy R, et al. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:200-213.
7. Hattersley A, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10 12:33-42.
8. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Lango Allen H, Mackay DJ, Temple IK, Ellard S, Hattersley AT: The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015 5;386(9997):957-63.
9. Holmes D. Paradigm shift in genetic testing for neonatal diabetes mellitus-new framework for clinical care. *Nature Reviews Endocrinology* 11, 565 (2015);
10. Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F., et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1838-1849
11. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol* 2010;588 (Pt 17): 3201-3209).
12. Babenko AP, Polak M, Cav' e H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-466.
13. Pearson E.R., Flechtner I., Njølstad P.R., et al. Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations. *N Engl J Med* 2006; 355:467-477
14. Ellard S, Flanagan S E, Girard C A et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007;81:375-382.
15. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006;49:1190-1197.
16. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004;53: 2719-2722.
17. Babenko AP, Polak M, Cav' e H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-466.
18. Proks P, Arnold AL, Bruining J et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006;15:1793-1800.

Yodo y gestación

M. D. Rodríguez Arnao, M. Sanz Fernández, E. González Ruiz de León, A. Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Yodo. Significado y fuentes de obtención

El yodo es un halógeno necesario para múltiples funciones endocrinas y metabólicas. Identificado por Courtois en 1811, a partir de algas marinas. El nombre se debe a Gay Lussac, 1813, por su color violeta (*ioeídés* en griego), apreciable en sus determinaciones colorimétricas (técnica de Benotti) ⁽¹⁻³⁾.

Su importancia radica en que es un micronutriente imprescindible para la síntesis de hormonas tiroideas. La tiroxina, T4, contiene cuatro átomos de yodo y la triyodotiroinina, T3, tres átomos de yodo.

El yodo está contenido en mares y océanos y la volatilización de sus aguas originada por los rayos ultravioleta lo deposita en los terrenos de cultivo fértiles, principalmente en los más próximos a la costa. Las glaciaciones deplecionaron el yodo de terrenos montañosos y lejanos al mar, por lo que estas zonas son deficientes en yodo sin otros aportes nutricionales adecuados (pescados marinos, sal yodada).

Tabla 1. Contenido de Yodo. Fuentes de Yodo. Modificado de Patrick, 2008 ⁽²⁾.

Terrenos próximos zonas costeras Vegetales (coles, brécol, zanahorias, espárragos, remolacha, espinacas)	NaIO3 NaIO4
Algas, plancton Mariscos, crustáceos, pescados Sal yodada Lácteos Yema de huevo Productos E-127 (cola, café, té)	IK INa I2 I -
Aguas mar/océano Agua potable	I -

Los lácteos son una importante fuente de yodo en la alimentación humana. El aporte de yodo en lácteos es variable, mayor si la higiene de animales y contenedores de leche se realiza con limpiadores yodóforos en esta industria. La sal yodada aporta yodo, la sal marina lo pierde en el proceso de purificación. El contenido de yodo de vegetales puede variar según la zona de cultivo sea pobre o rica en yodo y el tipo de vegetal, mayor contenido en género brassica. *En las áreas deficitarias la cantidad de yodo en el agua potable es inferior a 2 microgramos por litro, sin embargo, en las zonas próximas al mar contiene de 4 - 10 microgramos por litro* (TABLA 1) ⁽²⁾.

Trastornos por deficiencia de yodo

La deficiencia de yodo causa hipotiroidismo y bocio, relacionados por David Marine desde 1917.

En las áreas deficitarias de yodo hay bocio endémico, definido por más de 10% de la población con bocio y correspondiendo en España a amplias zonas, realizándose a finales del siglo XX grandes esfuerzos, estudios y protocolos para erradicar este grave problema ⁽⁴⁻⁷⁾.

La sal yodada (45-75 mg/Kg) como fuente de yodo acabó con el cretinismo endémico en Suiza, donde se comenzó a utilizar en 1922. En Estados Unidos la yodación de la sal se inició en 1924, con muy buenos resultados.

En España, desde 1983 la Administración aceptó la necesidad de legislar la normativa para la yodación de la sal de consumo humano (60 mg/Kg) ⁽⁸⁾ pero no es obligatoria ni exclusiva su utilización, es voluntaria y depende de las campañas promovidas por Salud Pública.

Tabla 2. Trastornos por Deficiencia de Yodo. Modificado de Hetzel, 1983 ⁽¹⁰⁾.

Carencia etapa fetal
<ul style="list-style-type: none"> • Abortos, mortalidad fetal y perinatal aumentada • Anomalías congénitas • Retraso mental • Cretinismo <ul style="list-style-type: none"> - Neurológico: Sordera, sordomudez, diplejia espástica, estrabismo, retraso mental muy severo - Mixedematoso: Talla baja, hipotiroidismo, retraso mental, alteraciones puberales
Neonatal
<ul style="list-style-type: none"> • Bocio • Hipotiroidismo
Infancia y adolescencia
<ul style="list-style-type: none"> • Bocio • Hipotiroidismo • Alteración del crecimiento y desarrollo • Alteración desarrollo intelectual
Otros
Susceptibilidad aumentada a radiaciones nucleares (I131)

Tabla 3. Recomendaciones de ingesta de yodo. Modificado de Rohner, 2014 ⁽³⁾.

Edad cronológica	Ingesta de yodo mínima diaria mcg/día	Ingesta de yodo máxima diaria mcg/día
0-12 meses *	90	200
1-3 años	90	200
4-6 años	90	300
7-10 años	120	600
11-14 años	120	900
Adultos	150	1100
Gestación	250	1100
Lactancia	250	1100
* Prematuros: >30 mcg/Kg/día		

A nivel global la sal yodada es utilizada por un 30-70% de la población en el año 2000 y ha solucionado en numerosos países la deficiencia grave de yodo ⁽⁹⁾.

Si en el siglo XX el concepto deficiencia de yodo/bocio era paradigmático, en el siglo XXI hablamos de trastornos por deficiencia de yodo, correspondiendo a Hetzel esta terminología ⁽¹⁰⁾ (TABLA 2).

La deficiencia de yodo es la causa tratable y prevenible mas frecuente de retraso mental en la población mundial. Todavía más de 2.000 millones de personas en el mundo presentan riesgo de deficiencia de yodo en mayor o menor grado ⁽¹¹⁾, siendo

Tabla 4. Niveles de yoduria como indicadores de ingesta de yodo en la población general. Modificado de WHO, UNICEF, ICCDD, 2007 ⁽¹²⁾.

Yoduria (mcg/L)	Ingesta de yodo/ Nutrición
<20	Deficiencia grave
20-49	Deficiencia moderada
50-99	Deficiencia leve
100-199	Óptima
200-299	> Suficiente
>300	Exceso de aporte

objetivo su erradicación para organismos internacionales (WHO, UNICEF) ⁽¹²⁾.

Yodo. Ingesta y Metabolismo

La importancia del yodo es debida a que es indispensable para sintetizar hormonas tiroideas (T4 y T3). La concentración corporal de yodo corresponde a 20 mg y el 80% del yodo se localiza en la glándula tiroides. La ingesta de yodo diaria se elimina por orina en un 90 % (yoduria).

En la TABLA 3 se recogen las recomendaciones de ingesta diaria de yodo y los niveles máximos diarios tolerables ⁽²⁾.

La yoduria se puede expresar en excreción de orina de 24 horas, en concentración urinaria (mcg/L), o mejor en relación a la excreción por gramo de

Tabla 5. Niveles de yoduria como indicadores de ingesta de yodo en embarazo y lactancia. Modificado de Zimmermann, 2012 ⁽¹³⁾.

Yoduria (mcg/L)	Ingesta de yodo en la gestante
< 150	Insuficiente
150-249	Adecuada
250-499	Más que adecuada
>500	Excesiva
	Ingesta de yodo en la madre lactante
<100	Insuficiente
>100	Adecuada

creatinina (mcg/g), en muestras randomizadas. La yoduria en papel absorbente no es muy fiable, aunque es utilizada por facilitar amplios estudios poblacionales.

La yoduria es marcador de ingesta de yodo diaria y su relación con el estado nutricional de este elemento varía en población general (TABLA 4) ⁽¹²⁾ y en la gestación (TABLA 5) ⁽¹³⁾.

Otros biomarcadores del estado nutricional de yodo son: contenido de la sal yodada utilizada, encuesta alimentaria, TSH y función tiroidea, tiroglobulina, tamaño tiroideo, presencia de bocio (palpación, ecografía) ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Deficiencia de yodo y gestación

Las alteraciones mas graves originadas por la deficiencia de yodo ocurren durante la gestación, producidas por hipotiroxinemia materna durante esta etapa crucial del desarrollo cerebral del feto.

Los Derechos de la Infancia incluyen el yodo, desde el embarazo ⁽¹⁴⁾:

“La deficiencia de yodo es, mundialmente y después de la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible”.

“Toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para poder producir la cantidad de tiroxina necesaria para que su hijo tenga un desarrollo mental óptimo”.

Fisiología tiroidea materna en la gestación

En la gestación el tiroides materno y el fetal están en simbiosis con distintas etapas relacionadas que modifican la función tiroidea de forma recíproca (TABLA 6). El problema de la carencia de yodo en la gestación es debido a la hipotiroxinemia materna

que produce alteraciones neurológicas graves en el feto, irreversibles. Las investigaciones sobre la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro (fetal y neonatal) asocian actualmente deficiencia de yodo con daño cerebral ⁽¹⁸⁻²⁵⁾.

La función del tiroides de la madre gestante sufre cambios que estimulan a la glándula tiroidea y que son reversibles en el postparto. El tamaño del tiroides y la producción de hormonas tiroideas aumentan en las embarazadas aproximadamente un 10%, por intumescencia de la glándula ^(1, 18). En la deficiencia de yodo este aumento del tiroides materno puede ser de un 35%. Los bocios formados en la gestación solo regresan parcialmente a menor tamaño después del parto ^(18, 23).

El índice de filtración glomerular se eleva durante toda la gestación, aumentando el aclaramiento renal de yodo y disminuye el yodo inorgánico circulante, siendo necesario que el tiroides incremente la captación de yodo para mantener la producción de hormonas. La síntesis hepática de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) también se eleva desde el primer trimestre por el aumento de los estrógenos, persistiendo aumentada hasta poco después del parto. Con objeto de mantener la cantidad de hormona libre disponible, la elevación de TBG favorece el aumento de la síntesis de hormonas tiroideas maternas y la elevación de las concentraciones de tiroxina total (T4) y triyodotironina (T3), aunque no de T4 libre (T4L). Además, el paso transplacentario de T4 y de yodo y el metabolismo placentario de las yodotironinas estimulan al tiroides materno al disminuir la circulación de hormonas tiroideas y sus precursores.

Las concentraciones séricas de TSH varían durante la gestación, siendo menores en el primer trimestre. La hormona gonadotropina coriónica (HCG) se encuentra en concentraciones muy elevadas durante el comienzo del embarazo y tiene una actividad similar a la TSH, estimulando la secreción tiroidea de T4L y T3 libre (T3L) maternas inhibiendo la secreción hipofisaria de TSH. La secreción de esta hormona se eleva tras la concepción y es máxima en la semana 10 de gestación, disminuyendo hasta alcanzar su punto más bajo en la semana veinte. Así, las concentraciones maternas de T4L y T3L son muy elevadas, sobre todo durante el primer trimestre, y se correlacionan de forma negativa con los niveles de TSH, que están disminuidos. El límite alto del 95% del intervalo de confianza para los niveles de TSH en el primer trimestre de gestación se sitúa en 2,5 mU/L. Los niveles de HCG y la supresión de TSH tienden a ser mayores en los embarazos gemelares. Los niveles de T4L aumentan durante el primer trimestre de gestación en respuesta a HCG y, posteriormente, disminuyen hasta alcanzar una meseta en el tercer trimestre. Durante la gestación

Tabla 6. Cambios en la fisiología tiroidea durante la gestación. Modificado de Glinoer, 2001⁽¹⁸⁾, y Morreale de Escobar, 2008⁽¹⁴⁾.

	Primer trimestre de gestación
>> TBG	<T4L < T3L >T4 total > T3 total > Producción T4
>>>HCG	> T4L < TSH > Producción T4
> Volumen plasmático	> Pool T4 y T3
	T4 T3 origen materno, tejidos embrionarios y fluidos fetales. D2/D3 cerebro fetal. T4 (T3)
	Segundo y tercer trimestres de gestación
>> Expresión D2 en la placenta	>>Metabolismo periférico T4 a T3 >> Producción de T4
>> Expresión D3 en la placenta	>>T3 r
>> Producción T4	>Síntesis tiroides fetal T4
> Consumo O2 feto-placental	> Metabolismo basal y cardiaco
	Transferencia T4 T3 materno-fetal continúa Cerebro fetal depende de T4 (D2/D3) Niveles normales de T3 maternos no protegen cerebro fetal
	Metabolismo yodo/gestación
>> Aclaramiento renal yodo (mayor filtración glomerular)	>> Requerimiento yodo >> Aclaramiento tiroideo yodo
Aporte de yodo en gestantes	Mejora tiroxinemia materna Evita daño cerebral fetal > Yoduria < Tamaño tiroideo < Tg < TSH < Mortalidad perinatal

se recomienda valorar analíticamente la función tiroidea mediante la determinación de T4L y optimizar los niveles de TSH).

El paso de tiroxina materna a la circulación fetal es esencial aún después de iniciada la secreción de hormonas por el tiroides fetal, y la función tiroidea materna influye en el feto hasta el momento del nacimiento.

Todos estos cambios fisiológicos precisan un aporte adecuado de yodo en las cantidades necesarias. Las mujeres gestantes con un aporte disminuido de yodo presentan una elevación de las concentraciones séricas de TSH y de tiroglobulina, formación y secreción predominante de T3, una hipotiroxinemia relativa y, ocasionalmente, bocio. La T4L es insuficiente para el feto en estos casos.

Fisiología tiroidea fetal

Al principio de la gestación el feto depende de las hormonas tiroideas de la madre. La placenta expresa las desyodasas D1, D2 y D3. La D2 convierte la pro-hormona T4 en T3 y la D3 inactiva T3 (T3r).

La isoforma D3 es la más prevalente y por ello las concentraciones de T3 en el feto son bajas hasta el final de la gestación.

El tiroides fetal deriva del endodermo y su primordio es visible a los 16-17 días de gestación, observándose los dos lóbulos a las 6 semanas. A partir de las 12 semanas comienza a aumentar de peso hasta alcanzar 1-3 gramos al nacimiento. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo morfogénico embrionario, incluyendo crecimiento somático y diferenciación y maduración del sistema nervioso central.

El tiroides desempeña un importante papel durante el desarrollo fetal a través de sus hormonas T4 y T3, siendo necesaria la desyodación de T4 a T3 para que T3, la hormona activa, se una a los receptores nucleares específicos para ejercer su acción. Ya durante el primer trimestre de gestación se detectan receptores para hormonas tiroideas en el cerebro fetal. La glándula tiroides es la única fuente conocida de T4, mientras que la T3 se produce en el tiroides pero también, en su mayor parte, en tejidos extratiroides por desyodación periférica de

la T4. La TSH producida por la adenohipófisis es el principal regulador de la secreción de las hormonas tiroideas. La actividad de las isoenzimas de la yodotironina desyodinasas (desyodasas) D2 y D3 es detectable en el cerebro de fetos humanos al final del primer trimestre y al principio del segundo, y la actividad D2 se incrementa cuando las concentraciones de T4 disminuyen (hipotiroxinemia materna), protegiendo al cerebro fetal.

El mecanismo de retroalimentación negativo de la secreción de TSH por el tiroides fetal ya está establecido al nacimiento y funciona al final del segundo trimestre, lo que permite detectar elevaciones de los niveles de TSH en los neonatos con disgenesias tiroideas, dishormogénesis y otras causas permanentes o transitorias de hipotiroidismo primario congénito o neonatal. En estos pacientes el desarrollo del cerebral está protegido por la T4 materna hasta el nacimiento.

La T3, hormona activa que se une a los receptores del núcleo de la célula diana, puede producirse de manera preferente en zonas de deficiencia de yodo, lo que permite ausencia de hipotiroidismo y fertilidad en las mujeres. Para el desarrollo del cerebro fetal es necesario que la madre gestante tenga niveles de T4 Libre (T4L) normales. Las desyodasas tiroideas (D1, D2) son las enzimas encargadas de desyodar T4L a T3L. La D1 (hígado, riñón, hipófisis, tiroides), aumenta su actividad cuando hay exceso de hormonas tiroideas circulantes. La D2 (cerebro, hipófisis, músculos esqueléticos) aumenta su actividad cuando el sustrato -T4- disminuye. La D3 (cerebro, placenta, tejidos fetales) transforma T4 y T3 en metabolitos inactivos rT3, rT2⁽²²⁻²⁶⁾.

Durante el desarrollo fetal y postnatal toda la T3 que se une a los receptores nucleares del sistema nervioso central se genera a partir de T4, por acción de D2. La T3 circulante no ejerce efecto biológico a este nivel⁽¹⁴⁾. La tiroxinemia materna es el factor limitante para producir T3 activa y la hipotiroxinemia materna inducida por deficiencia de yodo en la gestante en el primer trimestre de la gestación puede producir daño cerebral en el feto, manifestado por daño neurológico y disminución del desarrollo mental.

Las personas adultas de áreas con deficiencia de yodo no son hipotiroideas, los valores de TSH son normales y los de T3 circulante normales o elevados. Pueden presentar bocio. El aumento de TSH y presencia de bocio por deficiencia de yodo es por la presencia de otros factores (falta de selenio que forma parte del núcleo de las desyodasas; bociógenos en la zona; anticuerpos antiTPO), y estas personas sí pueden además de bocio presentar hipofunción tiroidea.

En zonas con deficiencia de yodo que ha afectado al desarrollo del cerebro fetal hay personas que presentan lesiones de cretinismo neurológico con retraso mental y espasticidad irreversibles (deficiencia de yodo en primer trimestre de gestación): El desarrollo cerebral precisa niveles normales de T4L y el hipotiroidismo fetal o el hipotiroidismo congénito en el recién nacido sin tratamiento urgente precoz produce migración y diferenciación neuronal reducidas en corteza cerebral, hipocampo y cerebelo; ausencia de desarrollo de las dendritas y de la maduración neuronal, número disminuido de espinas dendríticas, células de Purkinje anómalas en maduración y en tamaño axonal. Retraso en la mielinización y disminución del número de axones.

Los trabajos de Gabriela Morreale de Escobar y cols.⁽²⁰⁻²²⁾ elucidaron en modelo animal que las hormonas maternas sí atraviesan la placenta y llegan al feto desde el momento de la gestación y niveles normales de T4L en la madre son indispensables para el correcto desarrollo cerebral fetal. Durante la primera mitad del embarazo la T4L disponible para el cerebro fetal depende de la tiroxina materna⁽²⁰⁻²²⁾.

Vulsma y cols. (1989) comprobaron el paso placentario de T4L en humanos⁽²⁹⁾. Estas aportaciones clarifican función tiroidea y desarrollo fetal⁽³⁰⁾.

Aportes de yodo en gestación y lactancia

Los aportes de yodo para ser efectivos en la gestación deben de comenzar lo antes posible, en gestaciones programadas se recomienda administrarlos simultáneos a tratamientos previos con ácido fólico, y mantenerlos después del parto para que la lactancia materna aporte el yodo suficiente al recién nacido. La leche materna debe aportar 100 mcg/L de yodo⁽³¹⁾, siendo errática la dependencia de la ingesta de Afortunadamente, los trabajos de Grupos de Estudio de Deficiencia de Yodo⁽³²⁻³⁵⁾ han logrado concienciar a ginecólogos y obstetras⁽³⁶⁻³⁸⁾ y actualmente el aporte de yodo está muy difundido en madres gestantes (200-300mcg/día), y también la optimización de los niveles de TSH maternos durante la gestación administrando tiroxina a las dosis necesarias para evitar hipotiroxinemia del primer trimestre que causaría alteraciones cognitivas en mayor o menor grado, según han sido evaluadas en la descendencia a distintas edades⁽³⁹⁻⁴⁷⁾.

Los lactantes prematuros requieren un cuidado especial asegurando el aporte de yodo necesario bien en la lactancia materna o en fórmulas que contengan yodo^(48, 49).

Gestación y exceso de yodo

Dosis terapéuticas en la gestación de hasta 1.000 mcg/día se han de demostrado seguras^(2, 3). Dosis

Tabla 7. Mecanismo y causas de exceso de yodo (mg vs mcg). Modificado de Rohner, 2014 ⁽³⁾.

<ul style="list-style-type: none"> • Efecto Wolff-Chaikoff. Bloqueo síntesis hormonas tiroideas. Efecto transitorio, escape posterior, mayor/menor duración. • Jód-Basedow. Hipertiroidismo inducido por yodo, nódulos tiroideos previos con deficiencia de yodo. • Hipotiroidismo por exceso de yodo. Riesgo grave: Hipotiroidismo congénito/Neonatal. Enfermedad tiroidea autoinmune.
Fármacos con yodo contraindicados en gestación y lactancia: Povidona yodada, contrastes yodados, amiodarona

mayores de compuestos yodados (mg/día) disminuyen rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (TABLA 7) pudiendo ser causa de hipotiroidismo neonatal transitorio, igualmente deletéreo para el desarrollo cerebral del recién nacido si no se realiza detección precoz y se instaura el tratamiento adecuado urgente ⁽²⁶⁾.

Exposición accidental a yodo radioactivo en embarazo y lactancia

En casos de exposición a yodo radioactivo (I131, I123) (>5 cGy) por accidentes nucleares o por otras causas, la glándula tiroides absorbe estos compuestos que se almacenan induciendo posibles alteraciones neoplásicas posteriores. La deficiencia de yodo aumenta la avidéz por el yodo y los riesgos. Para evitar esta absorción, las mujeres en zonas de riesgo durante gestación y en periodo de lactancia deben de ser protegidas mediante la administración de yoduro potásico (IK) oral concentrado (130 mg/día).

En neonatos hasta el primer mes de vida se recomiendan dosis de IK de 16 mg/día; hasta los 3 años de edad utilizar 32 mg/día y posteriormente 65 mg/día hasta adolescentes ⁽⁵⁰⁾. Siempre asegurando con tiroxina si es necesario, según la duración del tiempo de exposición al radio-yodo, la función normal del tiroides.

Comentarios

Los trabajos de Gregorio Maraón (socio-culturales) y de Eduardo Ortiz de Landázuri y Francisco Escobar del Rey (aportaciones científicas) han sido cruciales para erradicar la deficiencia grave de yodo y el bocio endémico en España.

La proposición no de ley solicitando la declaración de la sal de mesa como medicamento-alimento y la obligatoriedad de la previa yodación para su venta en España fue redactada por Antonio Gómez-Pan, con el apoyo incondicional de Luis Maestre Muñoz, en abril de 1983. Autorizada en BOE: 130, 1 de junio, 1983.

El paso placentario de T4 materna y la importancia de evitar la hipotiroxinemia de la madre gestante

para el normal desarrollo del cerebro fetal han sido hitos prioritarios de investigación de Gabriela Morreale de Escobar.

La deficiencia de yodo en la gestación produce alteraciones significativas en el desarrollo cerebral del feto y puede ser evitada con la administración de IK a la madre.

Los trastornos por deficiencia de yodo son alteraciones a erradicar en el siglo XXI, objetivo prioritario de organismos internacionales (OMS, UNICEF, ICCIDD).

Referencias bibliográficas

- 1.- Escobar del Rey F. Apuntes históricos sobre la carencia de un micronutriente, el yodo, que ha sido y sigue siendo una rémora para el desarrollo óptimo del hombre. En: Yodo y Salud. S. Mateo (Coord.). Cap. 1: 29-75. European Pharmaceutical Law Group. Madrid, 2004.
- 2.- Patrick L. Iodine: Deficiency and therapeutic considerations. *Alternative Med Rev*, 2008; 13: 116-27.
- 3.- Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, Pandav C, Caldwell K, Raghavan R, Raiten DJ. Biomarkers of nutrition for development-iodine review. *J Nutr*, 2014; 144:1322S-42S.
- 4.- Escobar del Rey F, Gomez-Pan A, Obregon MJ, Mallol J, Arnao MD, Aranda A, Morreale de Escobar G. A survey of schoolchildren from a severe endemic goitre area in Spain. *Quart J Med*, 1981; 50:233-46.
- 5.- Escobar del Rey F, Mallol J, Gómez-Pan A. Protocolo para el estudio del bocio endémico. *Endocrinología*, 1981; 38:43-8.
- 6.- Escobar del Rey F, Mallol J, Turmo C, Jiménez Bustos JM, García García A, Gómez Pan A. Bocio endémico en dos zonas de Guadalajara y su evolución tras la administración de aceite yodado (lipiodol). *Endocrinología*, 1987; 34:53-60.
- 7.- Sanabria C, Rodríguez-Arnao J, De Paz V, Parejo MD, Gómez-Pan A, Escobar del Rey F. Detección

de bocio endémico en la población escolar de la zona rural en la provincia de Toledo. *Endocrinología*, 1993; 40:239-43.

8.- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1424/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles. BOE 130: 1/06/1983. BOE-A-1983-15544.

9.- Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la Infancia. *Endocrinología*, 1998; 45:3-16.

10.- Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *The Lancet*, 1983; 2:1126-9.

11.- Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the World: where do we stand at the turn of the century. *Thyroid*, 2001; 11: 437-47.

12.- WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva, 2007.

13.- Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatric Perinatal Epidemiol*, 2012; 26 (suppl. 1):108-17.

14.- Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: *Yodo y Salud*. S. Mateo (Coord.). Cap. 3: 105-44. European Pharmaceutical Law Group. Madrid, 2004.

15.- Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin (Barc)*, 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.08.007>

16.- Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, Assay V, Yorg JA, Jooste P, Jukić T, Kartono D, Kusić Z, Pretell E, San Luis TO Jr, Untoro J, Timmer A. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excessive iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98:1271-80.

17.- Li C, Peng S, Zhang X, Xie X, Wang D, Mao J, Teng X, Shan Z, Teng W. The urine iodine to creatinine as an optimal index of iodine during pregnancy in an iodine adequate area in China. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016; Jan 20;jc20153519.

18.- Glinioer D. Pregnancy and Iodide. *Thyroid*, 2001; 11:471-81.

19.- Rodríguez-Arnan MD, Rodríguez A., Dulín E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: *Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides (2ª Ed.)*. Eds.: C.

Diéguez y R. Yturriaga. Mc Graw-Hill-Interamericana. Madrid, 2007, Cap. 8:109-16.

20.- Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. Possible consequences of maternal hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:1768-77.

21.- Lavado-Autric R, Ausó E, Arufe MC, Escobar del rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*, 2003; 111: 1073-82.

22.- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151 (Suppl 3):U25-37.

23.- Glinioer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 18:133-52.

24.- Morreale de Escobar G y Escobar del Rey F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Endocrinol Nutr*, 2008; 55 /Supl. 1): 7-17.

25.- Morreale de Escobar GM, Ares Segura S, Escobar del Rey F. Hormonas tiroidea durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica (4ª ed.)*. Eds.: M. Pombo y cols. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009, Cap.7: 97-113.

26.- Rodríguez Arnan MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: *Endocrinología (2ª Ed.)* A. Jara (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2011, Cap. 19: 185-99.

27.- Bernal J. Thyroid hormones receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007; 3:249-59.

28.- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*, 2008; 20:784-94.

29.- Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New Engl J Med*, 1989; 321:13-6.

30.- Ares S, Quero J, Sáenz-Rico B, Morreale de Escobar G. Hypothyroidism and thyroid function alte-

rations during the neonatal period. En: A New Look at Hypothyroidism. D. Springer (Ed.), InTech, 2012. <http://www.intechopen.com/books/a-new-look-at-hypothyroidism/hypothyroidism-and-thyroid-functionalalterations-during-the-neonatal-period>.

31.- Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013; 60: 49–74.

32.- Public Health Committee of the American Thyroid Association. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet JF. Iodine supplementation for pregnancy and lactation – United States and Canada: recommendation of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2006; 16: 949–51.

33.- Soriguer F, Santiago P, Vila L, Arena JM, Delgado E, Díaz Cadórniga F, Donnay S, Fernández Soto M, González-Romero S, Martul P, Puig Domingo M, Ares S, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G; TDY Working Group of the SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendation for systematic prescription of potassium iodide in pregnant and lactating women (Consensus of the TDY Working Group of SEEN). *J Endocrinol Invest*, 2009; 32:184-91.

34.- Murcia M, Rebagliato M, Espada M, Vioque J, Santa Marina L, Alvarez-Pedrerol M, Lopez-Espinosa MJ, León G, Iñiguez C, Basterrechea M, Guixens M, Lertxundi A, Perales A, Ballester F, Sunyer J; INMA StudyGroup. Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain. *J Epidemiol Community Health*, 2010; 64:1094-9.

35.- Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S y Grupo de Trabajo de Trastornos Relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. *Endocrinol Nutr*, 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.05.004>

36.- Stagnaro-Green A, Pearce EN. Iodine and pregnancy: a call to action. *The Lancet*, 2013; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60717-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60717-5)

37.- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Sufficient iodine intake during pregnancy: Just do It! *Thyroid*, 2013; 23: doi:10.1089/thy.2012.0491

38.- Bath SC, Walter A, Taylor A, Wright J, Rayman MP. Iodine deficiency in pregnant women living in the South East of the UK: the influence of diet and

nutritional supplements on iodine status. *Br J Nutr*, 2014; 111:1622-31.

39.- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85:3975-87.

40.- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, Gonzalez-Torga A, de Escobar GM. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-9.

41.- Rivas Crespo MF, Riaño Galán I, Sánchez Martínez P, Mosteiro Díaz MP. Iodine-deficient gestation and neurodevelopment of 3-year-old children. En: Comprehensive Handbook of Iodine. Preedy VR et al (Eds.). Cap. 63: 607-14. Elsevier, New York, 2009.

42.- Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet*, 2013; 382:331-7.

43.- Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 1954-62.

44.- Suárez M, Azcona C, Azina de Aguilar, V. Iodine intake during pregnancy: Effects on thyroid function in mother and child. *Endocrinol Nutr*, 2013; 60: 352-7.

45.- Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J Trace Elem Med Biol*, 2013; 27:174-83.

46.- Rayman MP, Bath SC. The new emergence of iodine deficiency in the UK: consequences for child neurodevelopment. *Ann Clin Biochem*, 2015; 52:705-8.

47.- Bath SC, Rayman MP. A review of the iodine status of UK pregnant women and its implications for the offspring. *Environ Geochem Health*, 2015; 37:619-29.

48.- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine nutrition and iodine deficiency in term and pre-

term newborns: iodine nutrition in newborns. En: Comprehensive Handbook of Iodine. Preedy VR et al (Eds.). Cap. 50: 477-86. Elsevier, New York, 2009.

49.-Hume R, Lang K, Williams FLR. Iodine content of standard formula and specialized enteral preparations. En: Comprehensive Handbook of Iodine.

Preedy VR et al (Eds.). Cap. 41: 383-400. Elsevier, New York, 2009.

50.- Braverman ER, Blum K, Loeffke B, Baker R, Kreuk F, Yang SP, Hurley JR. Managing Terrorism or Accidental Nuclear Errors, Preparing for Iodine-131 Emergencies: A Comprehensive Review. Int J Environ Res Public Health, 2014; 11: 4158–200.

COMUNICACIONES ORALES

38 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Córdoba, 27 - 29 de abril de 2016

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.347

Premios

O1/d2-001 Crecimiento

PRIMERAS MUTACIONES DEL GEN DE LA PROTEASA PAPP-A2 : NUEVO SÍNDROME CON TALLA BAJA, MICROCEFALIA MODERADA, ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS, NIVELES SÉRICOS ELEVADOS DE IGF-I, IGFBP-3 y ALS Y MUY DISMINUIDOS DE IGF-I LIBRE EN DOS FAMILIAS NO RELACIONADAS

J. Argente Oliver¹, A. Dauber², MT. Muñoz-Calvo¹, V. Barrios¹, HM. Domené³, S. Kloverpris⁴, Clara Serra-Juhé⁵, Vardhini Desikan⁶ Jesús Pozo¹, Radhika Muzumdar⁷, Gabriel Á Martos-Moreno¹, Federico G Hawkins⁸, Héctor G Jasper³, Cheryl A Conover⁹, Jan Frystyk¹⁰, Shoshana Yakar¹¹, Vivian Hwa¹, Julie Ann Chowen², Claus Oxvig⁴, Ron G Rosenfeld¹², Luis A Pérez-Jurado⁵.

⁽¹⁾Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III. ⁽²⁾Cincinnati Center for Growth Disorders, Division of Endocrinology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Cincinnati, OH, USA ⁽³⁾Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina ⁽⁴⁾Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University. Aarhus, Denmark ⁽⁵⁾Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España; ⁽⁶⁾New York Medical College, Valhalla, NY, USA; ⁽⁷⁾Children's Hospital of Pittsburgh. Pittsburgh, PA, USA; ⁽⁸⁾Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain; ⁽⁹⁾Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ⁽¹⁰⁾Aarhus University and Aarhus University Hospital. Aarhus, Denmark; ⁽¹¹⁾New York University College of Dentistry. New York, NY, USA; ⁽¹²⁾Oregon Health and

Science University. Portland, OR and STAT5 LLC, Los Altos, CA, USA.

Introducción:

Introducción: La proteasa PAPP-A2 ejerce su acción proteolítica sobre IGFBP-5 e IGFBP-3. El knock-out (KO) Pappa2 de ratón presenta reducción del tamaño corporal y anomalías esqueléticas.

Objetivo:

Se presentan dos familias (España y EEUU). La familia española muestra una mutación frameshift en homocigosis en el exón 3 del gen PAPP-A2 (c.1927_1928insAT, p.D643fs25X) que genera un codón stop prematuro, con 2 de 4 hermanos afectados. La familia americana presenta una variante missense en el exón 8 (c.3098COT), con 3 de 5 hermanos afectados.

Métodos:

Los niveles séricos de IGF-I, IGF-II, ALS, IGFBPs 1-6, fIGF-I, insulina, PAPP-A y PAPP-A2 se determinaron mediante RIA/ELISA. Se efectuaron los siguientes estudios: exoma completo, secuenciación de PAPP-A2, expresión in vitro de PAPP-A2 normal y mutantes, estudios funcionales de la actividad de la proteasa PAPP-A2 y cromatografía en el análisis de la formación de complejos ternarios (TC). Se realizó un estudio radiológico del esqueleto, análisis de densidad mineral ósea (DXA), estructura trabecular de los huesos (TBS) y escáner tridimensional en uno de los dientes de un probando español.

Resultados:

Los 5 pacientes afectados mostraron un fallo de crecimiento postnatal, niveles muy elevados de IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-5 y ALS y secreción de GH incrementada. Los niveles séricos de PAPP-A2 eran indetectables en los niños españoles y muy bajos

en los americanos. Los TC se encontraban muy elevados en todos ellos. La mutación española mostró ausencia completa de actividad proteolítica, mientras que la mutación americana mostraba expresión de PAPP-A2, pero muy inferior al de los controles y la proteína expresada digerida, probablemente por autoproteólisis. La DMO lumbar estaba disminuida, mientras que la TBS era normal. La paciente española mostraba una drástica reducción de la densidad del esmalte y la dentina.

Conclusiones:

1. Se describe un nuevo síndrome debido a mutaciones en el gen PAPP-A2; 2. Los niveles séricos de PAPP-A2 deben determinarse en pacientes con talla baja y niveles elevados de IGF-I; 3. La ausencia de actividad de PAPP-A2 genera niveles muy disminuidos de IGF-I libre; 4. Las mutaciones en PAPP-A2 generan talla baja, que debe excluirse antes de emitir el diagnóstico de talla baja idiopática.

O1/d2-002 Displasias óseas

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ASFOTASA ALFA EN PACIENTES CON HIPOFOSFATASIA DEL LACTANTE TRATADOS DURANTE 3,5 AÑOS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO, INTERNACIONAL FASE II

G.á. Masrtos Moreno¹, J. Argente¹, J. Liese², C. Hofmann², P. Harmatz³, G. Vockley⁴, H. Zhang⁵, K. Fujita⁵, C. Rockman-Greeberg⁶ En Nombre De Los Investigadores Del Estudio Enb-010-10.

⁽¹⁾Servicio De Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Dpto. Pediatría, Universidad Autónoma De Madrid. Ciberobn, Iscliii. ⁽²⁾University Children's Hospital, University Of Würzburg, Würzburg, Germany. ⁽³⁾Ucsf Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, Ca, USA. ⁽⁴⁾Children's Hospital Of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa, Usa. ⁽⁵⁾Alexion Pharmaceuticals. Cheshire, Ct, USA. ⁽⁶⁾University Of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.

Introducción:

La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad rara del metabolismo calcio/fósforo. En el lactante determina grave afectación de la mineralización y complicaciones sistémicas. Asfotasa alfa es su primer tratamiento enzimático sustitutivo aprobado. El estudio ENB-010-10 (NCT01176266, Fase II, multicéntrico y multinacional, activo) estudia su efecto en pacientes < 5 años con HPP del lactante (inicio antes de los 6 meses de vida).

Objetivos:

Evaluar los efectos del tratamiento con asfotasa alfa sobre la HPP del lactante (estudio ENB-010-10).

Materiales y métodos:

Variable principal: Cambios en la escala global de impresión de cambio radiográfico (RGI-C). Varia-

bles secundarias: Supervivencia, estado respiratorio, crecimiento (Z-score de talla), función motora (escalas BSID-III y PMS-2) y seguridad. Los datos se representan como mediana (primer cuartil, tercer cuartil).

Se trataron 59 pacientes (1,9 [0,3-4,2 años]) y se presentan los datos de 38 (64%), 25 (42%) y 10 (17%) tras 6 meses, 1 y 3,5 años, respectivamente.

Resultados:

Se observó una mejoría progresiva en el RGI-C a lo largo del periodo de tratamiento ($p < 0,001$) (Tabla). El 32% (19/59) de los pacientes precisaban asistencia ventilatoria inicialmente y el 12,5% de los restantes (5/40) la necesitaron posteriormente. De ellos, el 54% (13/24) pudieron disminuir o eliminar la necesidad de dicha asistencia tras el inicio del tratamiento. La tasa de supervivencia hasta los 3,5 años fue del 90% (53/59).

Se observó un incremento paulatino del peso y talla (estandarizados) de los pacientes a lo largo del periodo de tratamiento, así como de la función motora global tras 1,5 años de seguimiento (Tabla). Se comunicaron un total de 370 efectos adversos (EAs), presentes en un 64% (38/59) de los pacientes. La mayoría consistían en reacciones locales leves/moderadas en el punto de inyección. De los 198 AEs considerados como serios, 8 se clasificaron como posiblemente relacionados con el tratamiento (5 reacciones locales y sistémicas a la inyección [en 3 pacientes]), un caso de cifosis y un deceso por neumonía y parada respiratoria).

	Diagnóstico (Dx.)		6 meses	12 meses	3,5 años (1,5 para función motora)
RGI-C		Cambio en RGI-C vs. Dx.	+1,7 (+1,0;+2,0; n=45)	+2,0 (+1,7;+2,3; n=33)	+2,3 (+2,0;+2,7; n=10)
Talla (SDS)	-2,7 (-4,2;-1,7; n=58)	Cambio en talla (SDS) respecto a Dx.	+0,10 (-0,3;+0,5; n=41)	+0,31 (-0,1;+0,8; n=27)	+0,76 (+0,5;+1,0; n=10)
Peso (SDS)	-2,4 (-4,0;-1,4; n=59)	Cambio en peso (SDS) respecto a Dx.	+0,5 (-0,1;+0,9; n=42)	+0,64 (+0,1;+1,0; n=28)	+0,76 (+0,5;+1,0; n=10)
Función motora (BSID)	1,0 (1,0, 6,0; n=38)	Cambio en función motora respecto a Dx.	0 (0;0; n=21)	0 (0;+0,5; n=12)	+0,5 (0;+2,0; n=10)

Conclusiones:

Asfotasa alfa ejerce un efecto positivo sobre la mineralización, estado respiratorio y crecimiento en la HPP del lactante, con adecuado perfil de seguridad hasta los 3,5 años de tratamiento.

O1/d2-003 Diabetes

EVALUACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA INTERSTICIAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES RELACIONADA CON LA FIBROSIS QUÍSTICA (DRFQ)

L. Bilbao Gassó¹, M. Clemente León¹, L. Costas Caudet², S. Gartner³, E. Armengol Camps¹, D. Yeste Fernández¹.

⁽¹⁾Hospital Valle Hebrón. Endocrinología Pediátrica.

⁽²⁾IDIBELL. Departamento Epidemiología. Barcelo-

na ⁽³⁾ Hospital Valle Hebrón. Unidad Fibrosis Quística.

Introducción:

El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) es el método de cribaje aceptado para el diagnóstico alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con FQ pero no siempre es suficientemente sensible y específico. La monitorización continua de glucosa (CGM) puede ser un método alternativo.

Material y métodos:

Estudio prospectivo de pacientes afectos de FQ >10 años, controlados en nuestro centro (Nov 2012-Mayo 2015), sometidos a CGM y TTOG. Excluidos pacientes con exacerbaciones, tratados con esteroides, GH, inmunosupresores o insulinizados.

TTOG clasifica a los pacientes en tolerancia normal (NGT), alterada (AGT) o diabetes (DRFQ). Tras TTOG se realiza CGM (IproTM2) durante 7 días, con ejercicio y dieta habituales. En CGM definimos como glucemia basal la media de glucosa a las 7am.

Evaluación de cambios en IMC y VEF1 durante el año previo al estudio (DDE IMC y $\Delta\%$ VEF1, actual-1 año previo).

Elaboración de diferentes criterios (12) para clasificar a los pacientes en NGT, AGT o DFRQ mediante CGM. Comparación de resultados de TTOG y CGM (curva ROC). Análisis estadístico mediante programa STATA.

Resultados:

Treinta pacientes. Edad media: $14,6 \pm 2,6$ años, 53,3% mujeres. Todos con HbA1C < 6,5%. Ninguno prepuberal. 36,7% homocigotos F508Del, 40% heterocigotos F508Del y 23,3% otras mutaciones.

TTOG: 47% (n=14) NGT, 47% AGT y 6% DRFQ. 21% pacientes con TTOG normal presentaban picos glucosa > 200 mg/dl en CGM (80% ≥ 2 picos en días diferentes). 21% de pacientes AGT en TTOG presentaban glucemias > 126 mg/dl en ayunas en CGM. Clasificación de metabolismo hidrocarbonado mediante CGM (NGT, AGT, DRFQ) utilizando los diferentes criterios y seleccionando el más sensible y específico (Figura anexa).

A mayor pérdida de IMC o VEF1, más sensible y específica es CGM para diagnóstico DFRQ (AUC curva ROC 0,75 en Δ IMC < 0 vs 0,64 en Δ IMC > 0; AUC 0,66 en Δ VEF1 < 0 vs 0,62 en VEF1 > 0).

Pacientes con CGM alterado presentan un descenso mayor de IMC y VEF1 respecto pacientes con CGM normal (diferencia de Δ de -0,12 DE y -4,2% respectivamente).

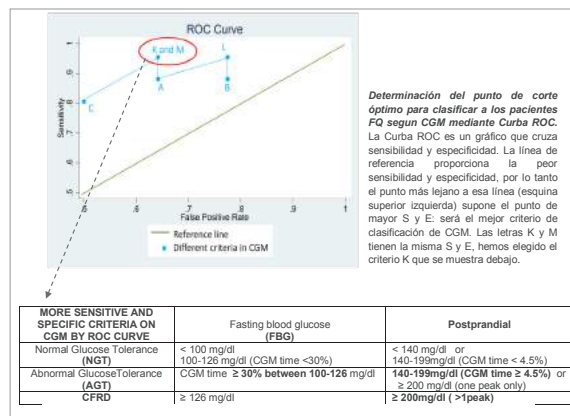
Conclusiones:

1. Proponemos criterios diagnósticos para las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes FQ, basados en resultados CGM.
2. CGM es más sensible y específica cuanto más

deteriorada esté la función pulmonar y estado nutricional en el año previo.

3. CGM parece revelar precozmente anomalías en la tolerancia a la glucosa, desapercibidas por TTOG, correlacionadas con alteraciones clínicas.

Figura anexa



O1/d2-004 Diabetes

TERAPIA INTENSIVA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 DESDE EL DEBUT. RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES TARDÍAS A LOS 20 AÑOS DE EVOLUCIÓN

G. Carreras Gonzalez¹, M. Tirado Capistros¹, L. Franquesa Cervantes¹, A. Minayo Martin¹, A De Leiva Hidalgo², A Perez Perez².

⁽¹⁾Hospital Santa Creu i Sant Pau-Servicio de Pediatría ⁽²⁾S.endocrinologia Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción:

La terapia intensiva permite mejorar el control glucémico y reduce las complicaciones de la diabetes. El DCCT-EDIC demostró además que la optimización del control glucémico genera un efecto memoria que mantiene sus efectos beneficiosos sobre las complicaciones más allá del período de intervención.

Objetivos:

Determinar el control glucémico a largo plazo obtenido mediante la instauración de terapia intensiva desde el diagnóstico de la DM1 y su relación con la aparición de complicaciones tardías.

Material y métodos:

Cohorte de 56 pacientes bajo terapia intensiva desde el debut de la DM1 (1985-1994; edad 15.1 ± 3.0 años) seguidos durante 19.9 ± 4.9 años. Evaluamos la evolución del control glucémico, el control glucémico medio y la aparición de complicaciones.

Resultados:

La HbA1C alcanza un mínimo $6.4 \pm 1.6\%$ a los 5 años, con un valor medio durante todo el segui-

miento de $7.27 \pm 1.0\%$ ($<7\%$ en el 42.9% pacientes e $<8\%$ en el 75%). El valor medio aumenta en los dos primeros quinquenios, manteniéndose estable a partir del tercero (tabla). La HbA1C de los primeros años se correlacionó con los valores posteriores a largo plazo, correlacionándose con toda la evolución posterior a partir del 5º año.

Sólo el 25% de pacientes desarrollan complicaciones: ocho (14.3%) retinopatía (2 proliferativas), 7 (12.5%) nefropatía (todas incipientes), 5 (8.9%) polineuropatía periférica y 3 (5.4%) macroangiopatía. El control glucémico global de los pacientes con complicaciones fue peor ($p<0.005$), y empieza a serlo significativamente a partir del segundo quinquenio ($p<0.05$). El grupo de 10 pacientes (18.2%) con peor control en los primeros 5 años (HbA1C media $>7.27\%$) concentra el 43% de pacientes que desarrollan complicaciones.

Conclusiones:

Tras 20 años de evolución, el control glucémico es aceptable en la mayoría de pacientes, y sólo un 25% presentan complicaciones crónicas, siendo en su mayoría incipientes y no progresivas.

La HbA1C en los primeros años tras el debut constituye un buen predictor del control glucémico a largo plazo, apoyando la existencia de un "carril de control glucémico" individual que se adquiere precozmente.

La carga glucémica en los primeros años se relaciona con el desarrollo de las complicaciones a largo plazo, apoyando el concepto de memoria metabólica.

Evolución HbA1C (%)	1-5 años	6-10 años	11-15 años	16-20 años	21-25 años	Global (1-25 años)
Global (n=56)	6.7 ± 1.5	7.2 ± 1.0 ($p<0.0001$ vs 1-5)	7.7 ± 1.2 ($p<0.0001$ vs 6-10)	7.5 ± 1.2 (ns)	7.4 ± 1.1 (ns)	7.27 ± 1.0
Complicación (n=14)	7.3 ± 1.9	7.7 ± 0.9	8.5 ± 1.5	8.1 ± 1.2	7.9 ± 1.3	7.9 ± 1.3
No complicación (n=42)	6.5 ± 1.3	7.0 ± 0.9	7.5 ± 1.0	7.3 ± 1.2	7.2 ± 0.8	7.0 ± 0.9

O1/d2-005 Metabolismo y Nutrición

PERFIL DE MICRORNAS EN PLACENTA: ASOCIACIÓN CON OBESIDAD MATERNA Y CRECIMIENTO PRENATAL Y POSTNATAL

G. Carreras Badosa¹, S. Xargay Torrent¹, F.J. Ortega¹, JM. Fernandez Real¹, A. López Bermejo¹, J. Bassols Casadevall¹, A. Prats Puig², A. Bonmatí Santané³, JM. Mercader⁴, J. Creus³, L. Ibañez Toda⁵.

⁽¹⁾Instituto de Investigación Biomédica de Girona ⁽²⁾Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EU-SES). Girona. ⁽³⁾Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. ⁽⁴⁾Centro Nacional de Supercomputación. Barcelona. ⁽⁵⁾Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción:

La placenta humana expresa un patrón específico de microRNAs (miRNAs) los cuales son potenciales biomarcadores de enfermedades maternas y del desarrollo fetal. Se han descrito miRNAs desregulados en trastornos como la preeclampsia y la restricción de crecimiento intrauterino.

Objetivos:

- 1) Estudiar el patrón de miRNAs en placentas de embarazadas con: a) diabetes gestacional (DG), b) recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), y c) obesidad pregestacional (OBpre) o gestacional (OBgest).
- 2) Estudiar las asociaciones con parámetros de crecimiento pre y postnatal de los miRNAs desregulados en obesidad.

Materiales y métodos:

Se estudió el perfil de miRNAs en placentas de 30 mujeres embarazadas (6 DG, 6 PEG, 6 OBpre, 6 OBgest y 6 control) mediante Arrays TaqMan de baja densidad. Los miRNAs con expresión diferencial en obesidad fueron validados en una cohorte de 80 mujeres embarazadas (25 OBpre, 25 OBgest y 30 control). Se cuantificó el peso de la placenta y el peso del recién nacido al nacimiento y en el primer mes de vida.

Resultados:

8 miRNAs fueron específicos de placentas DG; 13 miRNAs de placentas PEG; 9 miRNAs de placentas OBpre; 8 miRNAs de placentas OBgest y 386 miRNAs fueron comunes en todos los grupos. Entre los miRNAs comunes, 6 miRNAs estaban disminuidos en OBpre u OBgest (miR-1269, miR-1285, miR-181, miR-185, miR-214 y miR-487) (todos $p<0.05$ a $p<0.005$). Los miR1269 ($\beta = -0.230$, $p=0.035$; $R^2=14.8$), miR1285 ($\beta = -0.311$, $p=0.003$; $R^2=21.3$) y miR487 ($\beta = -0.273$, $p=0.010$; $R^2=22.2$) fueron predictores del peso al nacimiento, independientemente de la obesidad materna. Además el miR487 fue predictor del peso de la placenta ($\beta = -0.246$, $p=0.031$; $R^2=10.9$) y el miR1285 fue predictor del incremento de peso en el primer mes de vida ($\beta = 0.321$, $p=0.008$; $R^2=8.9$).

Conclusiones:

Identificamos un perfil de miRNAs en placenta específicos de distintos trastornos del embarazo como DG, PEG y obesidad materna. Los miRNAs alterados en obesidad materna podrían estar implicados en el mayor crecimiento pre y postnatal de la descendencia.

O1/d2-006 Metabolismo y Nutrición

LA METFORMINA MEJORA PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES

M.B. Pastor Villaescusa¹, G. Bueno Lozano², R. Leis Trabazo³, A. Gil Hernández¹, R. Cañete Estrada⁴, CM. Aguilera García¹, J. Caballero-Villarraso², MD. Cañete Vázquez⁵, M. Latorre², R. Vázquez-Cobela³, R. Hoyos Gurrea⁶, J. Maldonado Lozano⁶

⁽¹⁾Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽³⁾ Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁽⁴⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁽⁵⁾ Grupo PAIDI CTS-329. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). ⁽⁶⁾ Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio Andaluz de Salud, Granada.

Introducción:

La obesidad y el sobrepeso son importantes problemas de salud pública que están aumentando en las últimas décadas, especialmente en la población infantil. La metformina es un fármaco indicado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II debido a su efecto anti-hiperglucemiante, que podría ser eficaz para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, existe poca evidencia del efecto de la metformina en niños, y su diferente respuesta según la pubertad.

Objetivo:

Evaluar el efecto de la administración de metformina en niños obesos según el estado puberal.

Material y métodos:

Es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, prospectivo, doble ciego controlado por placebo, estratificado por pubertad y sexo, con un total de 80 niños pre-púberes (40 niños y 40 niñas) y 80 niños púberes (40 niños y 40 niñas) obesos no diabéticos entre 7 y 14 años (Nº EudraCT: 2010-023061-21). Los niños recibieron 1g de metformina o placebo durante 6 meses junto con recomendaciones de estilo de vida saludable. Se recogieron muestras de sangre y orina al inicio y al final del estudio. Mediante la tecnología XMap de multianálisis se analizaron las concentraciones plasmáticas del interferón γ (IFN- γ). Para la determinación de 15-isoprostano F2t se usó técnica de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA). Se midieron las diferencias significativas a lo largo del tiempo usando T-Student. Para comprobar las diferencias del tratamiento según el estado puberal se aplicó un modelo de análisis lineal general para medidas repetidas usando el programa estadístico SPSS 22.0.

Resultados:

El IMC-Z-score disminuyó significativamente en el grupo metformina respecto al tratamiento con

placebo ($P=0,004$), siendo solo los niños pre-púberes los que presentan un descenso significativo ($P=0,033$). En el caso de las concentraciones de INF- γ e isoprostanos, solo se observan diferencias significativas por tratamiento en los niños pre-púberes ($P=0,027$, $P=0,022$, respectivamente).

Conclusiones: La metformina disminuye el IMC-Z-score y mejora los niveles de parámetros relacionados con la obesidad como el estado de inflamación y el estrés oxidativo comparando con un tratamiento placebo. El estado puberal juega un rol interesante en el efecto de la metformina en niños obesos que debe ser más estudiado.

O1/d2-007 Suprarrenals

¿INFLUYE EL TRATAMIENTO PRENATAL CON CORTICOIDES EN LOS NIVELES DE 17 OH PROGESTERONA (17OHP) DEL CRIBADO NEONATAL PARA EL DEFICIT DE 21 HIDROXILASA (D21OH)?

Y. González Irazabal, N Romero Sánchez, B. Fournaud Placer, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

El tratamiento prenatal con corticoides para la maduración pulmonar fetal en la amenaza de parto prematuro podría inhibir el eje hipofiso-suprarrenal e interferir en los resultados del cribado del D21OH. El objetivo es analizar la influencia de del tratamiento prenatal con betametasona (Bx) en los niveles de 17OHP del RN.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de 257 RN prematuros con historia de amenaza de parto prematuro (< 37 semanas (s): < 31 s: n=33; 31-33 s: n=27; 33-35 s: n=69; 35-36 s: n=80 y 36-37 s: n=48) de los cuáles 150 no recibieron tratamiento y 107 sí (una dosis de tratamiento con Bx n=16; dos dosis n=82 y > 2 dosis n=9). Tiempo transcurrido entre última dosis de Bx y el parto: < 7 días n=47; 7-15 días n=16 y > 15 días n=44. Cuantificación de 17OHP en sangre total a las 48-72 horas de vida por fluoroinmunoensayo DELFIA. El estudio estadístico fue realizado previa tipificación de los niveles de 17OHP según edad gestacional.

Resultados:

1.- Influencia del tratamiento. Mediana del nivel de 17OHP (nmol/L) en el grupo tratado 18.30 (RIC: 11-38) y en el grupo no tratado 10.30 (RIC: 7.41 - 14.5) y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. 2.- Influencia del número de dosis de Bx. Mediana del nivel de 17OHP (nmol/L) en el grupo tratado una dosis 35.35 (RIC: 14.1-54.3); tratado dos dosis 16.7 (RIC: 11-30.7) y tratado > 2 dosis 14.4 (RIC: 10.4-36.2) y a pesar de existir una

tendencia a la disminución a mayor número de dosis no se encontraron diferencias significativas entre dichos grupos. 3.- Influencia del tiempo entre última dosis de Bx y el parto. Mediana del nivel de 17OHP (nmol/L) en el grupo tratado < 7 días antes del parto: 23.9 (RIC: 15.8-43.7); 7-15 antes del parto: 15.4 (RIC: 8.25-51.65) y > 15 días: 15.1 (RIC: 10.5-25.15) y no se encontraron diferencias entre los grupos.

Conclusión:

Los niveles de 17OHP en la prueba del talón del RN son independientes del tratamiento prenatal con corticoides y por lo tanto no interfieren en los resultados del cribado neonatal del D21OH.

O1/d2-008 Hipotálamo-Hipófisis

LA SECUENCIACIÓN MASIVA MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE EL DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS Y DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA Y SUGIERE UNA PROBABLE ETIOLOGÍA OLIGOGÉNICA

F.J. Rodríguez Contreras¹, C. Polo Vaquero¹, E. Vallespin², VE. F. Montano¹, A. del Pozo², K. Ibáñez Garikano¹, JC. Silla¹, J. Guerrero-Fernández³, L. Salamanca Fresno³, AC. Barreda Bonis³, N. Itza Martín³, B. Lecumberri Santamaría⁴, E. Özsü⁵, G. Yesiltepe⁶, V. López González⁷, I. González Casado³, KE. Heath², A. Campos Barros²,

⁽¹⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁽²⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades raras (CIBERER U753), ISCIII. Madrid ⁽³⁾ Serv. Endocrinología Pediátrica, Hosp. Univ. La Paz. Madrid ⁽⁴⁾ Serv. Endocrinología y Nutrición, Hosp. Univ. La Paz. Madrid ⁽⁵⁾ Samsun Obstetrics and Children Hospital. Samsun (Turquía), ⁽⁶⁾ Zeynep Kamil Gynecologic and Pediatric Training and Research Hospital. Estambul (Turquía), ⁽⁷⁾ Hosp. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Introducción:

El déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHH) tiene una muy baja tasa de confirmación de la alteración genética causal mediante técnicas clásicas de secuenciación de los genes tradicionalmente implicados (POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4). En los últimos años han surgido estudios que sugieren un solapamiento de los genes implicados en DCHH, displasia septo-óptica (DSO) e hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC) aislado, así como la posibilidad de una etiología poligénica de estas entidades.

Objetivos:

Evaluar la utilidad de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) en la caracterización genética de pa-

cientes con DCHH y DSO. Explorar la posibilidad de una etiología poligénica de estas entidades, así como el solapamiento con genes clásicamente asociados a HHC.

Métodos:

Caracterización genética de una cohorte de 82 pacientes remitidos con los diagnósticos de DCHH o DSO mediante el panel de NGS, HIPOPIT.V1, incluyendo 50 genes implicados en DCHH, DSO y HHC, y otros 23 genes implicados en vías de señalización asociadas a dichas entidades, sin descripción patológica aún en humanos. La determinación de patogenicidad de las variantes detectadas se ha realizado inicialmente mediante bases de datos públicas y herramientas bioinformáticas de predicción in silico.

Resultados:

Se ha completado el análisis de 26 pacientes. En 11 de ellos (42%) se han identificado variantes posiblemente patogénicas (Tabla). 7 pacientes presentan alteraciones relevantes en más de un gen (27%), siendo algunos de ellos genes clásicamente implicados en HHC (FGFR1, FGF8, PROKR2). Destaca la detección de variantes relevantes en CHD7, implicado como base molecular del síndrome de CHARGE, en 3/11 pacientes con mutaciones relevantes, así como en varios genes implicados en holoprosencefalia (CDON, GLI2, ZIC2, PTCH1, EYA4).

Paciente	Sexo	Diagnóstico remitido	Gen	Mutación	Frecuencia alélica*
1	Mujer	DSO	CHD7	NM_017780.3:c.8416C>G (p.Leu2806Val)	htz 0,088 %
2	Mujer	DCHH	CHD7	NM_017780.3:c.1375C>T (p.Arg459Cys)	htz 0,025 %
3	Mujer	DCHH	GLI2	NM_005270.4:c.2575del (p.Ser859Profs*53)	htz No descrita
			EYA4	NM_004100.4:c.838C>A (p.Gln280Lys)	htz 0,0075 %
4	Hombre	DSO	PROKR2	NM_144773.2:c.548T>C (p.Leu183Pro)	htz No descrita
5	Mujer	DSO	FGFR1	NM_001174067.1:c.2557C>T (p.Arg853Cys)	htz 0,021 %
			PTCH1	NM_000264.3:c.3220A>G (p.Ile1074Val)	htz 0,0015 %
6	Mujer	DCHH	CHD7	NM_017780.3:c.3949C>T (p.Arg1317Cys)	htz 0,0045 %
			CDON	NM_001243597.1:c.2462G>A (p.Arg821His)	htz 0,043 %
7	Mujer	DCHH	PROKR2	NM_144773.2:c.254G>T (p.Arg85Leu)	htz 0,045 %
			FGFR1	NM_023110.2:c.128T>G (p.Phe43Cys)	htz No descrita
8	Hombre	DCHH	SEMA3A	NM_006080.2:c.458A>G (p.Asn153Ser)	htz 0,33 %
9	Hombre	DCHH	CDON	NM_001243597.1:c.2623A>G (p.Ser875Gly)	htz 1,61 %
			FGF8	NM_033163.3:c.327C>T (p.Gly109Gly) Afectación de splicing	htz No descrita
10	Hombre	DCHH	OTX2	NM_021728.3:c.94C>A (p.Pro32Thr)	htz No descrita
			OTP	NM_032109.2:c.877C>T (p.Leu293Phe)	htz No descrita
11	Hombre	DSO	ZIC2	NM_007129.3:c.1397_1411del (p.Ala466_Ala470del)	hmtz 0,066 %
			SEMA3A	NM_006080.2:c.1302_1303delinsCA (p.Val435Ile)	htz 2,04 %

DCHH: Déficit combinado de hormonas hipofisarias. DSO: Displasia septo-óptica. Htz: Heterozigosis. Hmtz: Homozigosis.

(*): Frecuencia alélica del alelo menor en la población de referencia según Exome Aggregation Consortium (ExAC)

Conclusiones:

Nuestros resultados han permitido identificar posibles determinantes genéticos de la enfermedad en el 42% de los casos analizados. Asimismo, indican que es probable la etiología poligénica en una proporción considerable (27%) de pacientes

afectos de DCHH o DSO. El espectro de genes posiblemente implicados en estas patologías debería expandirse más allá de los genes clásicamente asociados a las mismas. Ante esta realidad, las técnicas de secuenciación masiva se muestran como una buena herramienta para el estudio y diagnóstico de estos pacientes.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.348

Crecimiento

O2/d2-009

ALELO C PARA EL POLIMORFISMO rs9373409 DEL GEN PLAGL1 DE ORIGEN PATERNO COMO REGULADOR DEL CRECIMIENTO FETAL Y DEL METABOLISMO MATERNO

A. Prats Puig¹, G Carreras-Badosa², S Xargay-Torrent², F Díaz-Roldán², J Redondo³, J Bassols², L. Ibáñez⁴, A. Lopez-Bermejo².

⁽¹⁾EUSES - Escuela Universitaria de Salud y del Deporte, Universidad de Girona. ⁽²⁾ Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona ⁽³⁾ Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción:

La impronta genética resulta en la expresión monoalélica de los genes dependiendo del origen parental. Estos genes son críticos para el desarrollo placentario y el crecimiento fetal. Normalmente, los genes expresados del padre favorecen el crecimiento fetal mientras que los maternos lo reprimen. El gen imprintado PLAGL1 es de expresión monoalélica paterna y se sabe que su expresión en placenta puede influir en el crecimiento fetal, la diabetes neonatal transitoria y en desórdenes de crecimiento postnatales. No existen estudios que analicen la transmisión parental del gen PLAGL1 en relación al crecimiento fetal.

Objetivos:

Estudiar la transmisión parental del polimorfismo rs9373409 para el gen PLAGL1 y su efecto sobre el crecimiento fetal y el metabolismo materno durante la gestación.

Materiales y métodos:

Se genotipó en sangre el polimorfismo rs9373409 para el gen PLAGL1 en 217 tríos (madre, padre y recién nacidos; 651 muestras, todos ellos sanos) mediante PCR. Se cuantificó el perfil metabólico [HOMA-IR, IGF-I y lípidos] en las madres en ayunas en el segundo trimestre de gestación. Al parto, se pesaron las placentas y en los recién nacidos (todos de peso adecuado) se midió la longitud y el perímetro cefálico y, al mes de vida, se cuantificó mediante ecografía la grasa abdominal.

Resultados:

Los recién nacidos que recibieron del padre el alelo C del polimorfismo rs9373409 del gen PLAGL1 (n=95, vs 58 para el alelo T y 64 heterocigotos) presentaron un mayor peso (p=0.017), longitud (p=0.050) y perímetro cefálico (p=0.033) al nacimiento y una mayor cantidad de grasa abdominal (p=0.015) al mes de vida. Sus madres presentaron un perfil metabólico menos favorable, con mayor resistencia a la insulina (p=0.023) y mayores concentraciones de IGF-I circulante (p=0.003). Las asociaciones con el peso (p=0.034), perímetro craneal (p=0.047), tejido adiposo (p=0.029), HOMA-IR (p=0.041) e IGF-I (p=0.004) se mantuvieron significativas en análisis multivalentes.

Conclusiones:

El alelo C del polimorfismo rs9373409 del gen PLAGL1 que el feto recibe y expresa del padre podría influir negativamente en el metabolismo materno para promover un mayor crecimiento del feto.

O2/d2-010

ALELO T PARA EL POLIMORFISMO rs1802710 DEL GEN DLK1 DE ORIGEN PATERNO COMO REGULADOR DEL CRECIMIENTO PRE Y POSTNATAL

A. Prats Puig¹, G Carreras-Badosa², S Xargay-Torrent², F Díaz-Roldán², A Janot³, J Bassols², L. Ibáñez⁴, A. Lopez-Bermejo².

⁽¹⁾EUSES - Escuela Universitaria de Salud y del Deporte, Universidad de Girona. ⁽²⁾ Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona ⁽³⁾ Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción:

DLK1 o PREF-1 es un gen imprintado altamente expresado en tejidos embrionarios y placenta. Recientemente se ha implicado en la regulación del crecimiento pre- y postnatal, la expansibilidad del tejido adiposo y el desarrollo de diabetes. Un estudio en niños obesos ha demostrado que el polimorfismo rs1802710 se asocia con la obesidad infantil y que la transmisión alélica indica la existencia de una sobredominancia polar. No existen estudios que analicen la transmisión parental del gen DLK1 en relación al crecimiento fetal.

Objetivos:

Estudiar la transmisión parental del polimorfismo rs1802710 del gen DLK1 y su efecto sobre el crecimiento pre y postnatal y el metabolismo materno durante la gestación.

Materiales y métodos:

Se genotipó en sangre el polimorfismo rs1802710

del gen DLK1 en 217 tríos (madre, padre y recién nacidos; 651 muestras, todos ellos sanos) mediante PCR. Se cuantificó el perfil metabólico [péptido C y lípidos] en las madres en ayunas en el segundo trimestre de gestación. Al parto, se pesaron las placentas y los recién nacidos (todos de peso adecuado) y se midió la longitud y el perímetro cefálico. Finalmente, se recogieron datos ecográficos fetales durante el embarazo y datos de peso y longitud de los recién nacidos durante el primer año de vida.

Resultados:

El alelo T del polimorfismo rs1802710 de origen paterno (n=43, vs n=63 para el alelo C y 111 heterocigotos), se asoció con un incremento mayor de la longitud del fémur fetal (p=0.025), mayor longitud (p=0.031) y perímetro cefálico (p=0.007) al nacimiento y mayor incremento de peso al mes 4 (p=0.014), 6 (p=0.001) y 12 (p=0.023) de vida del lactante. Las madres, a su vez, presentaron mayor concentración de péptido C en sangre durante el embarazo (p=0.03). Las asociaciones con los parámetros pre y postnatales se mantuvieron significativas tras corregir por variables de confusión.

Conclusiones:

La regulación del DLK1 fetal mediante variantes polimórficas puede ser un mecanismo por el cual el padre influye en el crecimiento fetal y postnatal así como en el metabolismo materno durante la gestación.

O2/d2-011

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL

C. Jiménez Alcantara¹, B. Martín Tejedor², E. Godoy Molina², I. Leiva Gea², M.J. Martínez Aedo², J.P. López Siguero².

⁽¹⁾Hospital Quirón Málaga ⁽²⁾ Hospital Materno Infantil, Málaga.

Introducción:

Los estudios de tratamiento con GH en pacientes pequeños para su edad gestacional (PEG) según los criterios de la European Medicines Agency (EMA) muestran que esta terapia es segura y eficaz. La experiencia a largo plazo en estos pacientes es aún limitada, lo que justifica la presentación de este trabajo.

Objetivo, sujetos y métodos:

Analizar la eficacia y la seguridad del tratamiento en 89 pacientes PEG (39% varones) tratados con GH según los criterios de inclusión de la EMA, desde 2004 a 2015, a través de un estudio longitudinal unicéntrico con seguimiento clínico habitual.

Resultados:

Se obtuvieron las variables auxológicas y metabólicas expuestas en la tabla I.

La eficacia valorada como la ganancia de talla al 7º año de tratamiento (n=26) es estadísticamente significativa (+1,86, p<0.005). Mientras que no hay diferencia entre la ganancia de talla del 6º al 7º año. En el 7º año, 24/26 pacientes han iniciado la pubertad. Durante el periodo estudiado, los efectos adversos observados (10) fueron: pubertad precoz / adelantada (n=6), alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (n= 3; 1 diabetes y 2 intolerancia a los hidratos de carbono) y aceleración de la edad ósea (1). En los casos de pubertad precoz se instauró tratamiento con análogos de GnRH, continuando el tratamiento con GH. En el resto de efectos adversos, se suspendió el tratamiento con GH, así como en 3 casos de falta de eficacia y 2 con falta de adherencia al tratamiento (total suspensiones = 9).

Conclusiones:

Este estudio confirma la ganancia de talla progresiva hasta el 6º año de tratamiento, con estabilidad posterior. Se han observado efectos adversos del tratamiento en 10/89 pacientes, siendo el más frecuente el adelanto de la edad de la pubertad. Se suspendió el tratamiento en 9/89 casos. Estos hechos requieren una especial valoración en estudios prospectivos a talla adulta. En el caso de este estudio, aún debemos continuar el seguimiento para analizar la evolución de estos pacientes hasta talla adulta.

VARIABLES	N	Media	Desviación típica
Dosis de GH (mg/kg/día)	83	0.035	0,0032
Longitud recién nacido (SDS)	86	-2.72	-1.11
Peso recién nacido (SDS)	88	-2.17	-1.13
Edad inicio tratamiento GH (años)	89	5.89	1.58
Talla diana (SDS)	87	-1.11	0.74
Talla al inicio GH (SDS)	88	-3.12	0.67
Talla 1º año GH (SDS)	88	-2.52	0.70
Talla 2º año GH (SDS)	83	-2.12	0.71
Talla 3º año GH (SDS)	77	-1.83	0.75
Talla 4º año GH (SDS)	69	-1.78	0.73
Talla 5º año GH (SDS)	62	-1.46	0.82
Talla 6º año GH (SDS)	41	-1.26	0.76
Talla 7º año GH (SDS)	26	-1.26	0.80
Edad pubertad niños (años)	25	11.16	1.24
Edad pubertad niñas (años)	24	10.3	1.18
Talla pubertad en niños (SDS)	25	-1.42	0.58
Talla pubertad en niñas (SDS)	24	-1.34	0.90
Talla adulta (SDS)	8	-1.82	1.047

O2/d2-012

ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TALLA BAJA:¿LA PERCIBEN IGUAL HIJOS Y PADRES?

M. López Úbeda, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, C. Vera Saez-Benito, EM. Peralta Rufas, JI. Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción:

La talla baja (TB) puede repercutir negativamente

en la calidad de vida. El objetivo del estudio fue evaluar el estado de salud percibido en niños con TB a nivel de pacientes y de padres.

Material y métodos:

Estudio transversal de 100 niños (4-18 años) con TB en un hospital terciario: 37 con rhGH y 63 sin tratamiento. Cuestionario: European Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) para evaluar 6 dimensiones de la calidad de vida (física, social, emocional, afrontamiento, creencias y experiencia del tratamiento) en niños con TB desde la perspectiva de los pacientes (edad > 8 años, n=73) y de los padres (en todos los casos).

Resultados:

La edad media de los pacientes fue de $10,30 \pm 3,03$ años con una talla media de $-2,18 \pm 0,43$ SDS (69% mujeres). Pacientes en tratamiento: edad = $10,84 \pm 3,10$ años, talla SDS = $-2,12 \pm 0,47$, duración = $18,74 \pm 20,36$ meses, talla genética (TG) SDS = $-1,29 \pm 0,74$, persistiendo la talla baja en el momento del cuestionario. Pacientes sin tratamiento: edad = $9,99 \pm 2,97$ años, talla SDS = $-2,22 \pm 0,42$, TG SDS = $-0,97 \pm 0,85$. No se encontraron diferencias significativas en las distintas dimensiones en función del tratamiento, sexo o edad, si bien a mayor edad presentaban peores puntuaciones (ns), ni relación con la severidad de la TB o TG. Los padres muestran una menor puntuación en comparación con los niños en todas las áreas y en el total ($p < 0,05$) indicativa de una mayor creencia de afectación psicológica por la TB. En la dimensión relacionada con el tratamiento los pacientes muestran una menor puntuación que los padres ($p < 0,05$) (Tabla 1).

Tabla 1.

Edad 8-18 años	n	Niños	padres	p
		media \pm sds	media \pm sds	
Esfera Física	73	79,16 \pm 27,08	75,00 \pm 33,33	0,10
Esfera Social	73	78,12 \pm 23,44	75,00 \pm 34,38	0,09
Esfera emocional	73	74,78 \pm 20,43	68,27 \pm 22,72	0,07
Afrontamiento	73	53,89 \pm 21,77	52,66 \pm 19,40	0,71
Creencias	73	81,25 \pm 34,38	68,75 \pm 50	0,00
Tratamiento	27	46,39 \pm 18,69	57,87 \pm 21,70	0,04
Total	73	68,58 \pm 14,61	63,25 \pm 17,24	0,04

Conclusiones:

Los padres perciben la TB como una peor calidad de vida en comparación con sus hijos; sin embargo, los niños viven más negativamente que los padres el tratamiento con rhGH. Ello indicaría la necesidad de no sobrevalorar la problemática de la TB

planteada por los padres, ya que dicha sensación no se correlaciona con la percibida por el paciente, y de evaluar la sensación de bienestar del niño que recibe tratamiento con rhGH.

O2/d2-013

ETIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN DE LA TALLA BAJA GRAVE (<3 DS) EN UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL

L. Gómez Recio, EN. Rodilla Rojo, C. Sánchez-Villares Lorenzo, A. Ramajo Polo, P. Prieto Matos, MM. Martín Alonso.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Pediatría. Salamanca.

Introducción:

la talla baja (TB) es uno de los motivos de consulta más frecuente en endocrinología pediátrica. Sin embargo, la TB inferior a -3 desviaciones estándar (DE) no es tan frecuente y resulta más complicado conocer su etiología.

Objetivos:

conocer la etiología, características y evolución de una población con TB inferior a -3DE.

Material y métodos:

se recogen todos los niños seguidos en consulta de endocrinología infantil con una TB inferior a -3DE durante el periodo 2009-2015. Los diagnósticos se realizan según la "Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses" (Hormone Research 2007) y la clasificación de displasias óseas (Am J Med Genet 2015). Se realiza un estudio descriptivo y estadístico mediante el programa SPSS (significación estadística $p < 0,05$).

Resultados:

se obtienen 134 niños con talla inferior a -3DE, con una edad en el primer momento de tener una talla inferior a -3DS de $5,9 \pm 4,6$ años, el 49,3% son varones. La talla inicial es de $-3,5 \pm 0,6$ DS (mínimo -5,6DE). En el momento de realizar el estudio, con un seguimiento medio de $2,7 \pm 2,5$ años, la talla había aumentado ($p < 0,001$) hasta $-2,9 \pm 0,9$ DS.

El diagnóstico más frecuente es la TB idiopática (23,1%), seguido de síndromes (22,4%), pequeños para su edad gestacional (17,9%), alteraciones en el eje de GH (15,7%), displasias óseas (14,2%) y secundarias a enfermedades en otros órganos (6,7%).

Los síndromes más frecuentes fueron Down (20%), Noonan (16,7%) y Turner (10%). El 33,3% de los PEG se consideraron recuperadores. En las alteraciones de la GH se describieron déficit de GH (DGH) idiopático el 71,4%, y DGH orgánico el 19,1%. Se des-

cribieron 2 pacientes con déficit primario grave de IGF1. El 42,1% de las displasias óseas presentaban alteración en la región SHOX/PAR1 y el 36,9% estaban catalogadas como TB disarmónica no filiada. El 34,3% de la muestra recibió tratamiento específico (84,8% con GHr), presentando un mayor incremento de talla que no tratados ($1,3 \pm 1,1$ DS vs $0,5 \pm 0,6$ DS; $p < 0,001$).

Conclusiones:

la TB inferior a -3DS presenta una etiología muy diversa. Es necesario un correcto diagnóstico ya que determinadas entidades pueden ser tratadas produciendo un incremento significativo de la talla.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2016.Apr.349

Displasias óseas

O3/d3-014

IDENTIFICACIÓN DEL DEFECTO MOLECULAR EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y ALTERACIONES ESQUELÉTICAS LEVES MEDIANTE LA SECUENCIACIÓN MASIVA DE GENES IMPLICADOS EN DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

L. Sentchordi Montane¹, C. Bezanilla López², M. Aza Carmona³, E. Vallespín⁴, A. del Pozo⁴, K. Ibáñez Garrikano⁴, S. Benito Sanz⁵, P. Ros Pérez⁶, KE. Heath³.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ⁽²⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón ⁽³⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM). Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). IdiPaz. Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBERER. ISCIII. ⁽⁴⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), CIBERER ⁽⁵⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM). Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). IdiPaz. Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBERER. ISCIII. ⁽⁶⁾ Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Introducción:

Los pacientes con talla baja suponen un reto diagnóstico para el pediatra endocrinólogo. La sospecha clínica de una displasia esquelética leve es difícil dada su variabilidad clínico-radiológica, la escasa expresividad en los primeros años de la vida de algunas de ellas y el desconocimiento de las mismas. La NGS es una herramienta útil en el estudio de las displasias esqueléticas al permitir analizar en un solo estudio muchos genes implicados en enfermedades de escasa prevalencia.

Hipótesis:

Las displasias esqueléticas leves están presentes en la población pediátrica con talla baja y alteraciones esqueléticas menores en proporción mayor a la esperada.

Objetivo:

Buscar mutaciones en genes implicados en displasias esqueléticas mediante secuenciación masiva en un grupo de pacientes con talla baja < -2 DE, rasgos dismórficos y/o alteraciones esqueléticas leves en quienes se han descartado causas sistémicas, endocrinológicas, sindrómicas y genéticas conocidas.

Pacientes y métodos:

Se ha realizado el panel de displasias en una primera serie de 10 pacientes procedentes de consultas de endocrinología infantil. Tras revisar la información clínica (antecedentes personales y familiares, antropometría, fenotipo) y radiológica no se sospechó una displasia esquelética conocida. Se realizó un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SKELETALSEQ.V4, 327 genes). El análisis bioinformático se realizó con el programa VariantCaller (Illumina) y algoritmos propios. Se confirmaron variantes encontradas en el probando y sus familiares mediante secuenciación Sanger.

Resultados:

Se han encontrado tres variantes patogénicas (SRCAP, PHEX, IHH) en tres pacientes y tres variantes de significado incierto en 2 pacientes. No se observó ninguna variante de interés en los restantes 5 pacientes (ver tabla).

Paciente, talla, rasgos	Mutaciones encontradas	Displasia esquelética
Niña 7 años, talla -4 DE, dismorfia, huesos largos finos	SRCAP c.115G>T(p.[Ala39Ser])	Síndrome de Floating-Harbor
Niña 11 años, talla -2.2 DE, genu valgo	PHEX c.1180C>T(p.[Gln394*])	Raquitismo hipofosfatemico lig. X
Niño 8 años, talla -4 DE, braquidactilia	IHH c.1202T>C(p.[Phe401Ser])	Braquidactilia A1
Niña 7 años, talla -3 DE, acortamiento miembros inferiores	COL10A1 c.1801T>A(p.[Tyr601Asn]) COL9A2 c.919G>A(p.[Gly307Ser])	Variantes de significado incierto
Niña 14 años, acortamiento extremidades	MMP9 c.2003G>A(p.[Arg668Gln])	Variante de significado incierto
Niña 14 años, talla -3.5 DE, genu valgo, braquidactilia	Sin variantes encontradas	
Niña 7 años, talla -3.5 DE, alteraciones epifisarias	Sin variantes encontradas	
Niño 13 años, talla -2.5 DE, ensanchamiento metafisario	Sin variantes encontradas	
Niña 4 años -3 DE, facies triangular, hipotelorismo, huesos largos finos	Sin variantes encontradas	
Niña 4 años, talla -4 DE, huesos largos finos, falanges en cono	Sin variantes encontradas	

Conclusiones:

1. Aunque la cohorte analizada es pequeña, el panel de displasias esqueléticas es útil en el diagnóstico de pacientes con talla baja, dismorfias y anomalías esqueléticas. Actualmente estamos analizando un grupo de pacientes más amplio. 2. El diagnóstico precoz de las displasias ofrece beneficios para el paciente y su familia.

Diabetes**O3/d3-015****LA SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) REVELA UNA ELEVADA INCIDENCIA DE HERENCIA DIGÉNICA EN DIABETES MODY E HIPERINSULINISMO CONGÉNITO**

A. Campos Barros¹, A. de la Peña Abad², A. del Pozo¹, K. Ibáñez Garikano², J.C. Silla², V.E. F. Montañó², A. Gómez Núñez²; Isabel González Casado³; Luis Salamanca³; P.D. Lapunzina^{2,3}; Karen E. Heath^{2,3}; E. Vallespín^{2,3}; Consorcio ENDOSCREEN-CM²

(¹) INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades raras (CIBERER U753), ISCIII, MADRID (²) INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid (³) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid (⁴) CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER, U753), ISCIII, Madrid (⁵) Proyecto EndoScreen (S2010/BMD2396); Comunidad de Madrid; Cofinanciado con Fondos FEDER

Introducción:

La heterogeneidad clínica y genética de los pacientes con diabetes monogénica (DMo) o hiperinsulinismo congénito (CHI), junto con el amplio y creciente número de genes implicados en su etiología, dificultan el diagnóstico genético de estas enfermedades mediante técnicas tradicionales de secuenciación en cascada de genes candidatos.

Objetivo:

Por ello, nos propusimos el diseño y validación experimental de un ensayo dirigido de NGS para el análisis simultáneo de un panel de 13 genes candidatos implicados en la etiología de la DMo y/o CHI.

Pacientes y métodos:

Se ha implementado un protocolo para la captura y enriquecimiento de las secuencias exónicas y transiciones intrón/exón de los transcritos relevantes de los genes ABCC8, GCK, HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β , INSR, KCNJ11, AKT2, GLUD1, HADH, SLC16A1, UCP2, y DIS3L2. Para evaluar su sensibilidad y especificidad, se reanalizaron un total de 24 muestras de pacientes con 24 mutaciones diferentes, previamente identificadas mediante técnicas tradicionales de rastreo y secuenciación Sanger.

Resultados:

El ensayo mediante NGS detectó el 100% de las mutaciones previamente identificadas, entre las que se incluyen 17 SNVs, 7 indels (<21 pb) y 2 VNCs (1 x delección completa y una duplicación intragénica); como resultado novedoso, el análisis mediante NGS permitió la identificación en 7/24 (29,2%) de las

muestras analizadas de 5 variantes adicionales, potencialmente relevantes para las patologías en estudio, que fueron posteriormente confirmadas mediante secuenciación Sanger: (DIS3L2):c.1448G>A (p.Arg483Gln) (n=3); (DIS3L2):c.410A>G(p.Tyr137Cys); (GLUD1):c.1568G>A (p.Arg523His); (GCK):c.56T>A (p.Ile19Asn); y (INSR):c.3034G>A (p.Val1012Met).

Discusión:

Aunque son escasos los casos de herencia digénica en DMo y CHI descritos hasta la fecha, nuestros resultados preliminares, obtenidos durante la validación de un ensayo dirigido de NGS, sugieren que su incidencia puede haber sido infra estimada debido a las limitaciones impuestas por la secuenciación individual de genes candidatos, lo que implica la interrupción de análisis adicionales, cuando se identifica la primera mutación. La implementación de la NGS para el diagnóstico rutinario de la DMo y CHI permitirá establecer la prevalencia real de la herencia digénica/poligénica en estas patologías y la posible influencia modificadora de la herencia combinada de mutaciones/variantes adicionales sobre la expresión clínica y fenotípica de la enfermedad.

O3/d3-016**SISTEMA INTEGRADO CON PARADA POR PRE-DICCIÓN DE HIPOGLUCEMIA: INFLUENCIA A CORTO PLAZO EN EL CONTROL DE LA DIABETES TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

B. Villafuerte Quispe, R. Yelmo Valverde, M. Martín Frías, M.B. Roldán Martín, M.A. Álvarez Gómez, R. Barrio Castellanos.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción:

El miedo a la hipoglucemia es el principal factor limitante para la intensificación del tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1) en la edad pediátrica. La utilización de la ISCI con monitorización continua de glucosa (MCG) con parada por hipoglucemia (sistema integrado [SI]) ha demostrado la reducción del riesgo de las mismas. Este puede considerarse como primer paso hacia el asa cerrada.

Objetivos:

Evaluar, en población pediátrica con DM1, la utilización del SI sobre control glucémico, frecuencia de hipoglucemias y número de controles de glucemia capilar

Métodos:

Estudio descriptivo, retrospectivo de 20 pacientes con DM1 en tratamiento con SI (Minimed 640G Smart Guard). Se analizaron previo y tras la instauración del SI: control glucémico (HbA1c), fre-

cuencia de hipoglucemias diurnas y nocturnas, glucemia al levantarse tras suspensión nocturna de ISCI, número de controles de glucemia capilar, frecuencia de utilización del sensor y tiempo medio de suspensión diario. Datos expresados en valores absolutos, porcentajes y media \pm DE. Análisis de datos: programa SPSS 17.0.

Resultados:

Estudio 20 pacientes (40% niños), mediana de edad 10,2 \pm 3,5 años (rango: 2,2-16,1) y edad al diagnóstico DM1 3,6 \pm 3,3 años (rango: 0,9-11,9). Tiempo evolución DM1 al inicio del SI: 4,6 \pm 3 años (rango: 0,6-11). Ningún paciente tenía antecedentes de hipoglucemia grave ni CAD. Indicaciones: hipoglucemias >10% (50%), hipoglucemias inadvertidas (15%) y mejoría de la calidad de vida (35%). Siete (35%) tratamiento previo ISCI+MCG, 10 (50%) ISCI y 3 (15%) inicio simultáneo ICSI+SI. Todos utilizaron SI de manera continuada, tiempo medio de 3,6 \pm 2,1 meses. No hubo cambios significativos en HbA1c, objetivamos disminución no significativa del número de hipoglucemias y disminución significativa del número de glucemias capilares/día (p 0,001). Ninguno presentó hipoglucemia grave. Tiempo medio de paradas muy variable, media 202 \pm 72 minutos/día (rango: 80-335), siendo 53% paradas nocturnas. La glucemia media al despertar tras paradas nocturnas: 134,5 \pm 21,6mg/dL, sin diferencia significativa con respecto a los días sin parada y al previo al SI. Tres pacientes retiraron el SI por decisión familiar.

Conclusiones:

El SI permite reducir el número de hipoglucemias sin empeorar el control metabólico y disminuyendo el número de glucemias capilares. Las paradas nocturnas no conllevan a hiperglucemia significativa al despertarse.

	PRE-SISTEMA INTEGRADO	POST-SISTEMA INTEGRADO	p
Glucemia media (mg/dL)	146,8 \pm 12,9	145,9 \pm 18,1	NS
Coefficiente Variación (%)	42 \pm 6	41 \pm 5	NS
Normoglucemia (%)	62,9 \pm 8,4	64,0 \pm 9,5	NS
Hipoglucemia (%)	10,6 \pm 5,3	8,5 \pm 4,8	NS
Hiperglucemia (%)	26,9 \pm 8,3	27,6 \pm 10,2	NS
Nº glucemias capilares (n)	11,2 \pm 2,1	8,9 \pm 1,8	0,001
Glucemia al despertar (mg/dL)	137,4 \pm 29,1	138,2 \pm 22,6	NS
Glucemia al despertar (tras parada nocturna del SI [mg/dL])	---	134,5 \pm 21,6	NS
Glucemia al despertar (sin parada nocturna del SI [mg/dL])	---	147,9 \pm 28,8	NS
HbA1c (%)	6,5 \pm 0,4	6,6 \pm 0,4	NS
Mejor HbA1c (n, %)	---	9 (45%)	NS
Igual HbA1c (n, %)	---	2 (10%)	NS
Peor HbA1c (n, %)	---	9 (45%)	NS

O3/d3-017

PERSISTENCIA DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1: INFLUENCIA EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

M. Martín Frías¹, B. Villafuerte Quispe², MB. Roldán

Martín², MA. Álvarez Gómez², R. Yelmo Valverde², R. Barrio Castellanos².

⁽¹⁾Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad Alcalá, Madrid. ⁽²⁾Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción.

Preservar la función residual de la célula- β pancreática tras el diagnóstico se ha convertido en un objetivo relevante en el tratamiento de la DM1. La presencia de reserva pancreática se ha correlacionado con un mejor control metabólico y una menor presencia de complicaciones.

Objetivo.

Valorar en una cohorte de pacientes pediátricos con DM1 la detección de Péptido-C y evaluar su relación con el curso de la enfermedad.

Pacientes/Métodos.

Estudio transversal con análisis retrospectivo en 208 pacientes (47% varones, edad 12,0 \pm 4,3 años, tiempo evolución DM1 5,4 \pm 3,8 años). Analizamos: edad al diagnóstico y al estudio (años), sexo, tiempo de evolución de diabetes (años, \geq 1 año), tipo de debut (CAD/cetosis/hiperglucemia aislada; definición CAD: pH<7,30 y/o HCO₃<15mEq/L), autoinmunidad pancreática (autoanticuerpos GAD, IA2, AAI), control metabólico (HbA1c, HPLC-Menarini, media 6 últimos meses), presencia de complicaciones agudas (CAD y/o hipoglucemia grave) y niveles de Péptido-C en ayunas (quimioluminiscencia/inmunoensayo, ARCHITEC-CI8200, nivel mínimo detectable 0,01ng/ml). Estudio estadístico: programa SPSS 17.0, significación estadística p<0,05. Datos expresados en porcentajes y media \pm DE.

Resultados.

El 37% de pacientes tenían niveles detectables de Péptido-C asociando, de forma estadísticamente significativa, mayor edad al diagnóstico y menor tiempo de evolución de DM1(tabla 1). El tiempo máximo de evolución con niveles detectables de Péptido-C fue 11,7 años; tres pacientes (1,4%) tenían niveles indetectables tras 12 meses de diagnóstico. No evidenciamos diferencias significativas en el tipo de debut ni la HbA1c inicial entre los dos grupos. Tampoco en el estudio de autoinmunidad ni en la presencia de complicaciones agudas. Los pacientes con péptido-C detectable tenían mejor HbA1c en el momento del estudio. Los niveles de Péptido-C se correlacionaron negativamente con el tiempo de evolución de diabetes y los niveles de HbA1c, y positivamente con la edad al diagnóstico de manera significativa.

Conclusiones.

Se evidencia persistencia de niveles detectables de Péptido-C en pacientes pediátricos con DM1

varios años después del diagnóstico, relacionados con una mayor edad al diagnóstico, un menor tiempo de evolución de enfermedad y un mejor control metabólico. No parece existir relación con la forma de debut o la autoinmunidad pancreática detectada, ni influir en las complicaciones agudas.

Persistencia de la función de la célula beta en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1: influencia en la evolución de la enfermedad

Tabla 1.

		Global	PEPTIDO-C INDETECTABLE	PEPTIDO-C DETECTABLE	P
n	n (%)	208 (100%)	131 (63%)	77 (37%)	--
Sexo	(varón, %)	47%	45%	49%	NS
Edad estudio	(años)	12,0±4,3	11,8±4,3	12,4±4,1	NS
Debut	Edad (años)	6,5±4,1	4,9±3,3	9,3±3,8	< 0,001
	CAD (%)	42%	45%	36%	NS
	Cetosis (%)	35%	35%	35%	
	Hiper glucemia (%)	23%	20%	29%	
	HbA1c debut (%)	10,7±2,3	10,5±2,1	10,9±2,5	NS
Autoinmunidad	GAD/IA2/ambos (%)	18/21/33	18/21/31	18/21/37	NS
Evolución DM1	Tiempo (años)	5,4±3,8	6,8±3,7	3,1±2,6	0,001
Complicaciones	CAD (%)	0%	0%	0%	NS
	HG (n, %)	8 (4%)	4 (3%)	4 (5%)	NS
HbA1c actual	(%)	6,8±0,7	6,9±0,8	6,6±0,6	0,01

O3/d3-018 ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1 MEDIANTE ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES

L. Blasco González¹, L. Blasco González¹, R. Hernández Marco², F. Montes Suay³.

⁽¹⁾Hospital de Sagunto, Valencia. ⁽²⁾Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia ⁽³⁾ Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Valencia. Valencia.

Introducción:

Los índices de variabilidad glucémica (VG) habituales ofrecen información sobre la extensión de las excursiones glucémicas pero no de la dinámica de la glucosa, lo que se podría valorar mediante técnica de análisis de series temporales.

Material y métodos:

Estudio transversal en niños y adolescentes con diabetes 1. Determinación de glucosa mediante glucómetro de autocontrol y monitorización continua de glucosa intersticial (MCG). Se calculan mediante el programa EasyGV® los siguientes índices de VG: desviación estándar (DE) de la glucemia, rango intercuartílico, coeficiente de variación (CV), índice Mean Amplitude Glycaemic Excursions (MAGE) e índice Continuous Overlapping Net Glycaemic Action (CONGA). Análisis de series temporales de las curvas de glucosa medidas por MCG mediante Detrended Fluctuation Analysis (DFA) y gráfico de Poincaré, ambos calculados mediante programa

integrado en paquete estadístico R. Se obtiene el valor del coeficiente alfa mediante DFA y la excentricidad de la elipse del gráfico de Poincaré.

Resultados:

41 pacientes (29 varones), edad media 13,6 años, tiempo medio de evolución 6,4 años, media de HbA1c de toda la evolución de la enfermedad 7,4% y dosis media de insulina 0,88 UI/Kg/día, la mayoría con pauta basal-bolo, sólo uno con infusor continuo de insulina. Se observa correlación bivariada (Pearson) significativa entre el valor del coeficiente alfa y la excentricidad con la DE, CV, rango y CONGA obtenidos con MCG. Las diferencias en los valores de índices de VG según grupos establecidos por el análisis de series temporales se reflejan en la Tabla 1.

TABLA. ÍNDICES DE VG SEGÚN GRUPOS ESTABLECIDOS POR ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES

Variable	Grupos según coeficiente alfa DFA			Grupos por terciles de excentricidad MCG			
	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=27)	p-value T-test	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=13)	p-value ANOVA Bonferroni
DE glucosa G (mg/dL)	53,05 (11,32)	78,50 (25,15)	0,001	53,70 (13,58)	72,49 (15,66)	83,12 (13,66)	0,007 3vs1 0,001 3vs2 0,002
DE glucosa GI (mg/dL)	56,09 (10,88)	74,08 (22,06)	0,001	55,30 (11,44)	71,55 (10,98)	77,60 (11,00)	0,001 3vs1 0,001 3vs2 0,002
Rango GI (mg/dL)	81,25 (22,85)	111,76 (22,62)	0,001	78,71 (23,91)	108,86 (18,79)	117,31 (21,45)	0,001 3vs1 0,001 3vs2 0,002
CV (%)	36,20 (7,60)	43,17 (9,83)	0,030	35,80 (7,21)	40,88 (5,49)	46,04 (12,65)	0,021 3vs1 0,018 3vs2 0,043
MAGE G (mmol/L)	5,36 (1,63)	7,60 (3,09)	0,039	5,33 (1,70)	7,20 (2,29)	8,07 (3,77)	0,042 3vs1 0,001 3vs2 0,049
CONGA GI (mmol/L)	6,97 (1,40)	9,03 (1,36)	0,001	7,13 (1,37)	8,50 (1,37)	9,45 (1,48)	0,001 3vs1 0,001 3vs2 0,049

Valores expresados como media (DE). G: glucómetro de la semana de estudio, GI: sensor de glucosa intersticial

Conclusiones:

Los parámetros derivados del análisis series temporales muestran buena correlación con los índices habituales de variabilidad glucémica. Además proporcionan información sobre la homeostasis de la glucemia y facilitan la interpretación de un amplio número de medidas de glucosa.

O3/d3-019 HIPERGLUCEMIA REACTIVA: ¿PREDECESOR DE DIABETES?

V. Sánchez Escudero¹, R. Sánchez-Dehesa Sáez¹, A. González Vergaz¹, C. García Lacalle², M. Fernández Fernández¹, B. García Cuartero³.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid. ⁽²⁾ Bioquímica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid. ⁽³⁾ Hospital Universitario Rmanón y Cajal, Madrid

Existe controversia sobre la hiperglucemia reactiva como entidad predecesora de diabetes.

Objetivo:

determinar la posible evolución a cualquier tipo de diabetes en pacientes diagnosticados previamente de hiperglucemia reactiva.

Materiales y métodos:

Estudio prospectivo con 31 pacientes diagnosticados de hiperglucemia reactiva durante un ingreso por proceso agudo. Se recogieron antecedentes familiares de diabetes (tipo 1, 2, prediabetes y gestacional) y personales de enfermedades autoinmu-

nes y administración reciente de corticoides orales e inhalados. Estudio posterior: glucemia basal, sobrecarga oral de glucosa, HbA1c, autoanticuerpos anti-glutamato descarboxilasa, anti-tirosín fosfatasa y anti-insulina, insulina y péptido C. Análisis estadístico (SPSS21.0): comparación de medias mediante t student y correlación mediante r Pearson.

Resultados:

31 niños con hiperglucemia reactiva (64.5% varones), 83.9% ingresados por patología respiratoria-infecciosa. La edad media fue 5.3 años (1-13 años) y del IMC +0.13 ds.

Antecedentes familiares de diabetes 41.9% (una DMT1) y diabetes gestacional 16.1%. Antecedentes personales: 2 casos de obesidad; un paciente PEG; un paciente celíaco; administración de corticoides orales 61.3% e inhalados 16.1%.

La glucemia reactiva media fue 185.4 mg/dl (desviación típica 37.67). Pacientes con antecedentes familiares de diabetes o administración reciente de corticoides orales mostraron glucemias más elevadas (significativo en el primer caso, $p = 0.007$). No hubo diferencias en caso de diabetes gestacional ni corticoides inhalados.

No se encontró correlación entre la glucemia reactiva con glucemia basal, HbA1c, SOG, HOMA, Quicki, insulina ni péptido C.

La autoinmunidad resultó positiva en el 38.7 % de los paciente (Gráfico 1)



Durante el seguimiento (media: 3.3 años; 1-7 años) se diagnosticó un caso de MODY 2 y ninguna DMT1. Los pacientes con autoinmunidad positiva y HLA de riesgo para diabetes mantienen normoglucemia hasta la actualidad.

Conclusiones:

1-Nuestros pacientes con hiperglucemia reactiva presentan mayor tasa de autoinmunidad que lo descrito en población general (0.3-2%), a pesar de lo cual parece dudoso el diagnóstico de DMT1 a corto-medio plazo.

2-Es importante el seguimiento de niños con hiperglucemia reactiva y antecedentes familiares de diabetes ante la posibilidad de formas monogénicas.

3-Los antecedentes familiares parecen ser factor

de riesgo para cifras superiores de glucemia en procesos agudos.

O3/d3-020

INFLUENCIA EN PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y PROTROMBÓTICOS DEL CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

M. Martín Alonso, P. Prieto Matos, C. Sánchez-Villares Lorenzo, L. Gómez Recio, A. Ramajo Polo, E.N. Rodilla Rojo.

Complejo asistencial universitario Salamanca, Salamanca

Introducción:

La disfunción endotelial ha sido identificada como un marcador temprano de enfermedad vascular en DM1. El papel de la hiperglucemia como inductora de la síntesis de radicales libres y productos finales de la glicosilación avanzada relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo han sido propuestos como un posible mecanismo en la patogénesis de la disfunción endotelial.

Objetivo:

Determinar la influencia del control metabólico en los parámetros protrombóticos e inflamatorios.

Pacientes Y Métodos:

Se recogieron 89 pacientes con DM1 previa aceptación a participar en el estudio. Se determina hemoglobina glicosilada (HbA1c), complejo del factor von Willebrand (FvW), homocisteína (HCN), anti-trombina III (ATIII), factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF), proteína C reactiva ultrasensible (PCR). Se establecieron comparaciones en las que se enfrentaban los parámetros inflamatorios y protrombóticos dos a dos de los pacientes con diabetes según su glicosilada fuera menor o mayor de 6.5, 7, 7.5 y 8 % respectivamente. Para el análisis de los datos se empleó el programa IBM SPSS 21.0. Se establece un nivel de significación del 5%.

Resultados:

La edad media fue de 11.28+/-3.69 años, 57 mujeres frente a 32 hombres, 55 púberes frente a 34 prepúberes, el IMC en DS fue de 0.05+/-0.84, la evolución media de la DM1 fue de 4.71+/-3.38 años y la HbA1c media de 7.19+/-0.83%, el 51.7% tenía tratamiento con ISCI.

La PCR era significativamente más alta en el grupo de mayor glicosilada de 7.5 y 8%, el TNF presentaba estos mismos resultados con correlación positiva además entre TNF y HbA1c ($r=0.24$; $p=0.03$). En cuanto a los parámetros protrombóticos el FvW era

mayor en el grupo de glicosilada mayor de 6.5 y 7% y el PAI-1 mostraba este mismo comportamiento con correlación positiva entre HbA1c y niveles de PAI-1 ($r=0.25$; $p=0.04$).

Conclusiones:

El control metabólico de nuestra muestra es bueno. Los niveles de TNF, PCR, FvW y PAI-1 son más altos en pacientes con HbA1c más elevadas. Esto remarca la necesidad de seguir usando la HbA1c como medida de control metabólico.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2016.Apr.351

Metabolismo y Nutrición

O4/d3-021

LA DIABETES GESTACIONAL SE ASOCIA CON CAMBIOS EN LA MICROBIOTA Y EL MICROBIOMA DE LA PLACENTA

G. Carreras Badosa¹, A. Prats Puig¹, S. Xargay Torrent¹, JM. Fernandez Real¹, A. López Bermejo¹, J. Bassols Casadevall¹, A. Bonmatí Santané², JM. Martínez Calcerrada³, N. Mateu², L. Ibañez Toda⁴.

⁽¹⁾Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Girona. ⁽²⁾Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. ⁽³⁾Instituto de Medicina Legal de Catalunya. Girona. ⁽⁴⁾Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción:

La microbiota humana se ha descrito como un nuevo modulador del sistema inmunológico. La placenta, lejos de ser estéril, alberga una microbiota única y variaciones en su composición podrían estar relacionadas con los trastornos del embarazo.

Objetivo:

Identificar la microbiota y el microbioma (conjunto de genes bacterianos) en la placenta humana en mujeres con diabetes gestacional y estudiar si se relacionan con el metabolismo materno y la expresión placentaria de citoquinas anti-inflamatorias.

Materiales y métodos:

Se estudiaron la microbiota y el microbioma placentarios y la expresión de citoquinas anti-inflamatorias (IL10, TIMP3, ITGAX y MRC1MR) en placentas de mujeres con diabetes gestacional (DG, $n=11$) y de mujeres con tolerancia normal a la glucosa (control, $n=11$). Se cuantificaron los niveles séricos de glucosa, glucosa O'Sullivan, HbA1c, insulina y lípidos (triglicéridos y HDL-colesterol) y recuento de células sanguíneas en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Resultados:

Las bacterias que pertenecen al orden Pseudomonadales y al género *Acinetobacter* mostraron una menor abundancia relativa en las placentas de em-

barazadas con DG en comparación con las procedentes de embarazadas control ($p<0.05$). Entre las embarazadas con DG, una menor abundancia de *Acinetobacter* placentario se asoció con un perfil metabólico menos favorable (mayor glucosa O'Sullivan) y con un fenotipo inflamatorio (menor recuento de eosinófilos en sangre y menor expresión placentaria de IL10 y TIMP3) (todos $p<0.05$ a $p<0.001$). El microbioma placentario de las embarazadas con DG presentó un aumento significativo en la vía de señalización de calcio.

Conclusiones:

Las embarazadas con DG presentaron unos perfiles de microbiota y expresión génica placentarios distintos a los observados en mujeres control, con menor abundancia de *Acinetobacter* y menor expresión de IL-10. La diabetes gestacional podría constituir un estado de alteración de la tolerancia inmunológica placentaria impulsado por la microbiota. No se descarta que la microbiota placentaria pueda ser una nueva diana terapéutica en mujeres con diabetes gestacional.

O4/d3-022

EFFECTOS METABÓLICOS DE LA CATALASA EN ADIPOCITOS DIFERENCIADOS

F.J. Ruiz Ojeda, Dr. Carolina Gomez Llorente, Dr. Concepción Aguilera García, Dr. Ángel Gil Hernández, Dr. Azahara Iris Rupérez Cano.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia; Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada

Introducción:

La catalasa (CAT) es una enzima antioxidante localizada en los peroxisomas que degrada el exceso de H₂O₂ hasta agua y oxígeno. Dado que su actividad y expresión se encuentran disminuidas en la obesidad, el objetivo del presente estudio fue investigar la situación metabólica derivada de la inhibición de CAT en adipocitos humanos diferenciados más allá de su propia función antioxidante, tal y como sucede en la obesidad.

Material y Métodos:

Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano fueron diferenciadas a adipocitos durante 10 días. Para estudiar la función de CAT se usó el compuesto 3-amino-1,2,4-triazole (3-AT) que se une de forma covalente e irreversible a la enzima inhibiendo su actividad. Tras incubar los adipocitos diferenciados con 3-AT (10 mM) durante 24 h, se determinaron la actividad de CAT, los niveles intracelulares de H₂O₂ y la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico, glucídico e inflamación. Asimismo, se realizaron ensayos de funcionalidad como captación de glucosa y lipólisis.

Resultados:

El tratamiento con 3-AT inhibió la actividad de CAT un 70% ($P<0.01$), duplicó los niveles de H_2O_2 en los adipocitos y disminuyó la expresión génica y proteica de PPAR- γ ($P<0.05$). Este fenómeno fue acompañado de una disminución de la lipólisis, así como una menor expresión génica de las lipasas HSL, ATGL y de la proteína transportadora de ácidos grasos FABP4 ($P<0.05$). En cuanto a la captación de glucosa, esta se encontró inhibida en las células tratadas con 3-AT, junto a menor expresión génica de GLUT4 y menores niveles proteicos de GLUT-4 y adiponectina ($P<0.05$). Finalmente, se observó un estado pro-inflamatorio indicado por mayores niveles proteicos de phospho-NF κ B-p65 así como por un aumento significativo en los niveles de mRNA y proteína de TNF- α e IL-6 ($P<0.05$).

Conclusión:

El aumento de los niveles de H_2O_2 como consecuencia de la inhibición de CAT con 3-AT conduce a un estado pro-inflamatorio que sucede junto a una alteración del metabolismo glucídico y lipídico en adipocitos diferenciados.

O4/d3-023

LA PRÁCTICA VIGOROSA DE ACTIVIDAD FÍSICA SE PERfila COMO UNA HERRAMIENTA ÚTIL EN LA PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD Y ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS

M. Gil Campos¹, FJ Llorente Cantarero², J Olza Meneses³, R Leis Trabazo⁴, G Bueno Lozano⁵, CM Aguilera García³, R. Cañete Estrada⁶, A. Gil Hernández³, LA Moreno Aznar⁷.

⁽¹⁾ Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. CIBEROBN. Córdoba ⁽²⁾ IMIBIC, Córdoba ⁽³⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de alimentos. Universidad de Granada. Granada ⁽⁴⁾ Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela ⁽⁵⁾ Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Universidad de Zaragoza. Zaragoza ⁽⁶⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba ⁽⁷⁾ Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

Introducción:

Estudios epidemiológicos han observado que las personas con sobrepeso y obesidad no siempre muestran elevada frecuencia de enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, cada vez hay mayor consenso sobre la influencia de la actividad física (AF) en la prevención de la obesidad y del riesgo de alteraciones metabólicas asociadas.

Material y métodos / Objetivos:

El objetivo fue determinar la relación entre la práctica de AF y un estado metabólico saludable. Para ello, se seleccionaron 611 niños prepúberes procedentes de Córdoba, Santiago de Compostela y Zaragoza. A cada participante se le realizó un exhaustivo test sobre hábitos de vida y encuestas nutricionales, así como un estudio de composición corporal por bioimpedanciometría y un análisis en plasma de marcadores metabólicos (perfil lipídico, glucosa e insulina, entre otros) y hormonales. El nivel de AF se midió mediante acelerometría. Se clasificaron en un grupo a aquéllos que cumplieran criterios de riesgo metabólico (MUO), y en otro grupo a aquéllos sin parámetros de riesgo (MHO), independientemente del índice de masa corporal. Esta clasificación se hizo atendiendo a criterios de clasificación para síndrome metabólico. A su vez, se clasificaron también según el IMC en normopeso, sobrepeso u obesos siguiendo los criterios establecidos por Cole y colaboradores.

Resultados:

Los niños obesos sumaron más minutos de actividades sedentarias comparados con los niños con sobrepeso ($P<0.001$) y normopeso ($P=0.003$); practicaban menor AF ligera comparados con los normopeso ($P=0.045$) y menor AF moderada comparada con el grupo de sobrepeso ($P=0.023$) y normopeso ($P=0.010$). Además, en los obesos, el subgrupo MHO mostró más minutos de actividad intensa que el grupo MUO ($P=0.009$).

Conclusiones:

Reducir el tiempo de sedentarismo y complementar con práctica de AF moderada y ligera pueden ser herramientas útiles en el control del desarrollo de la obesidad y específicamente en el mantenimiento de un estado metabólico saludable.

10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2016.Apr.352

Genética

O4/d3-024

APORTACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO GENOTÍPICO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

A. Carcavilla Urquí¹, J. Cruz Rojo², J. Sánchez del Pozo², M. Chueca Guindulain³, A. Pérez Aytés⁴, T. Vendrell Bayona⁵, B. Ezquieta Zubicaray⁶.

⁽¹⁾ Hospital Virgen de la Salud, Toledo. ⁽²⁾ Hospital Doce de Octubre. Madrid. ⁽³⁾ Hospital Virgen del Camino. Navarra. ⁽⁴⁾ Hospital La Fe. Valencia. ⁽⁵⁾ Hospital Vall D'Hebrón. Barcelona. ⁽⁶⁾ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción:

La aplicación de técnicas de secuenciación masiva

(NGS) en el diagnóstico del síndrome de Noonan y otras RASopatías ha obtenido una tasa de resultados positivos decepcionante probablemente atribuible a la escasa depuración clínica de las series estudiadas. En la actualidad desconocemos la causa de la variabilidad clínica de estos síndromes, así como de la inconsistencia de algunas de las correlaciones entre genotipo y fenotipo.

Objetivos:

Estudiar mediante NGS la presencia de alteraciones en genes de la vía RAS-MAPK en pacientes bien documentados clínicamente para:

- Completar la caracterización genotípica de pacientes negativos
- Conocer si las alteraciones en otros genes de la vía RAS-MAPK contribuyen a una expresividad variable de la enfermedad.

Pacientes y métodos:

Partiendo de una base de datos de 580 pacientes sometidos previamente a estudio monogénico estratificado se seleccionaron 7 pacientes, 5 negativos en el estudio y 2 positivos (uno con expresividad extrema, otro con una variante indel no descrita). Se estudió mediante NGS un panel de 13 genes asociados a RASopatías (PTPN11, RAF1, HRAS, KRAS, BRAF, SOS1, NRAS, CBL, SHOC2, MAP2K1, MAP2K2, SPRED1, RIT1).

Resultados:

Las características clínicas y moleculares de los 7 pacientes se resumen en tabla adjunta. El estudio identificó mutación causal en dos de los 5 pacientes negativos (MAP2K2 y RIT1, no analizados previamente), y detectó una variante presumiblemente no patogénica en RIT1 en otro. Las alteraciones previamente identificadas en los dos pacientes positivos fueron también detectadas mediante NGS, y no se identificaron variantes adicionales. No se encontraron mutaciones en los exones no cubiertos en el análisis monogénico.

Conclusiones:

EL estudio genotípico mediante NGS ha permitido identificar la mutación causal en dos de los 5 pacientes con estudio previo negativo. Una de las dos variantes detectadas en RIT1 es probablemente un polimorfismo. El presente estudio ha descartado variantes adicionales en otros genes de la vía RAS-MAPK que expliquen la variabilidad fenotípica y ha confirmado una buena cobertura en el estudio monogénico dirigido a regiones recurrentes en estos pacientes. Debe ampliarse el estudio con más

pacientes bien documentados clínicamente e incluir, sin olvidar minimizar la incertidumbre, nuevos genes al panel.

O4/d3-025

DEFECTOS TIROIDEOS Y NEUROLÓGICOS COMPATIBLES CON SÍNDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY SIN MUTACIÓN EN MCT8: DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO "MCT8-LIKE".

N. Lacámara Ormaechea¹, Mónica Martín Belinchón², Concepción Miranda Herrero³, Belén Roldán Martín⁴, Gema Iglesias Escalera⁵, Gustavo Lorenzo Sanz⁴, Paloma Cabanas Rodríguez⁶, Carmen Gómez Lado⁶, María Palomares Bralo¹, Raquel Martínez de Mena⁷, Beatriz Morte Molina⁸, Juan Bernal Carrasco², José Carlos Moreno¹,

⁽¹⁾INGEMM; Hospital Universitario La Paz, Madrid ⁽²⁾CIBERER, IIB, Madrid ⁽³⁾HU Gregorio Marañón, Madrid ⁽⁴⁾HU Ramón y Cajal, Madrid ⁽⁵⁾HU Puerta de Hierro, Majadahonda ⁽⁶⁾HU Santiago de Compostela ⁽⁷⁾Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) ⁽⁸⁾CIBERER; Madrid.

Los pacientes con síndrome Allan-Herndon-Dudley (SAHD) presentan graves alteraciones neurológicas como retraso psicomotor, hipotonía o epilepsia causadas por mutaciones en el gen MCT8, principal transportador de hormonas tiroideas al cerebro. El perfil tiroideo típico es T3 y T3 reversa (rT3) elevadas, T4L normal/baja y TSH levemente elevada. Sin embargo, existen pacientes con fenotipo compatible con defectos MCT8 que no presentan mutaciones.

Objetivo:

Caracterizar clínica y genéticamente pacientes con fenotipo hormonal y neurológico tipo "MCT8-like".

Métodos:

Perfil tiroideo de pacientes, incluyendo rT3 por radioinmunoensayo. PCR y Secuenciación Sanger de genes candidatos alternativos a MCT8 que codifican otros transportadores intracelulares de hormonas tiroideas o bien factores relacionados funcionalmente con MCT8: OATP1C1, MCT10, LAT1, LAT2, PTTG1IP, THRA y DIO3. Análisis de dosis génica mediante array-CGH de alta densidad en 18 genes implicados en el metabolismo hormonal tiroideo.

Resultados:

Identificamos 12 pacientes (9 varones) con fenotipo "MCT8-like". Todos presentan retraso psicomotor, hipotonía axial y/o patrón de hipomielinización en RM cerebral o crisis epilépticas. La T3 total/libre está siempre elevada (5.2 ± 0.7 pg/ml; $N < 4.2$); la T4L es normal en 11/12 pacientes (1.01 ± 0.1 ng/dl) y disminuida en uno; la TSH levemente incrementada en 5/12 y normal 7/12 (3.5 ± 1.7 mU/L). La

Tabla 1: Datos clínicos y moleculares de los pacientes analizados

Motivo de estudio	Resultado estudio	Datos clínicos	Variantes identificadas por NGS en regiones exónicas	Otras variantes (intrónicas, reguladoras...) por NGS (N°)
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con EP	p.Ala57Gly en RIT1*	15
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con MCH	p.Arg212Trp en RIT1 (polimorfismo)**	16
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con EP	p.Gly132Asp en MAP2K2*	12
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico familiar	Negativo	17
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con MCH	Negativo	14
Expresión clínica extrema	p.Met269Arg en SOS1*	Rección nacido muerto	p.Met269Arg en SOS1*	21
Cambio no descrito	p.Asp430del en SOS1*	SN con talla normal. Neuroblastoma	p.Asp430del en SOS1***	15

SN: Síndrome de Noonan; EP: Ectopia pulmonar; MCH: Microadiposita hipertrófica; ** Variante considerada patogénica (descrita en pacientes, incluida en HGMD).

*** Variante presumiblemente patogénica (descrita en "1000 genomes", frecuencia 1:5007; predictores SIFT y PolyPhen "tolerated", Mutation Taster "disease causing").

**** Variante posiblemente patogénica (no descrita en "1000 genomes", Mutation Taster "disease causing").

rT3 es mayoritariamente normal (8/10) (24.8 ± 6.7) y sólo disminuida o aumentada en dos pacientes. No se encontraron mutaciones en genes alternativos a MCT8. En un paciente, existe una delección heterocigota de 4.6 Mb en el brazo largo del cromosoma 2 (2q24.1-24.3). Este intervalo contiene 20 genes, destacando PSMD14, TBR1, KCNH7 o DPPG4, relacionados previamente con retraso psicomotor e hipotonía, y SLC4A10, un transportador de sodio-bicarbonato que, al igual que MCT8, se expresa en plexos coroideos y cuya delección experimental altera la localización celular de otros transportadores.

Conclusiones:

Existen pacientes clínicamente compatibles con SAHD que no presentan mutaciones en MCT8. La determinación de rT3 podría ser un marcador sérico útil de este grupo homogéneo de pacientes. Describimos una delección de 20 genes contiguos en la región 2q24.1-24.3 que asocia un fenotipo neurológico y hormonal "MCT8-like" cuyo impacto y mecanismos patogénicos en el metabolismo de hormonas tiroideas necesita ser investigado.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2016.Apr.353

Suprarrenales

O4/d3-026

EXPERIENCIA DEL CRIBADO NEONATAL DEL DEFICIT DE 21 HIDROXILASA (21OH) EN UN CENTRO DE REFERENCIA

Y. González Irazabal, R. González Tarancón, M. López Úbeda, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La realización del cribado neonatal del D21OH es un tema controvertido a pesar de que las sociedades científicas lo recomiendan. El objetivo es evaluar la experiencia del programa en nuestro centro de referencia (2003-2015) y analizar la influencia de factores condicionantes.

Material y Métodos.

Cuantificación de los niveles de 17OH progesterona (17OHP) en sangre total recogida en papel de filtro a las 48-72 horas de vida por fluoroinmunoensayo DELFIA. 137595 RN estudiados. Estratificación de los valores de 17OHP por EG y peso según las guías clínicas. Estudio mediante tests estadísticos no paramétricos.

Resultados.

Se han diagnosticado 8 casos de D21OH clásica (3 mujeres con virilización presente y 5 varones asintomáticos), 3 de D21OH no clásica y 1 de déficit clásico de 3 β HD. Incidencia D21OH clásica: 1:17199 RN vivos. Diagnóstico genético confirmativo en

todos y no se ha detectado ningún falso negativo. Los valores de 17OHP son independientes del sexo y varían significativamente con el peso y la edad gestacional (EG), siendo mayor la influencia de la EG. Se observan diferencias significativas entre RN pequeños para la edad gestacional (PEG) y no PEG pero estas diferencias desaparecen si la estratificación se hace por EG. El estado de enfermedad del RN y la prematuridad se asocian con una elevación de los niveles de 17OHP. El porcentaje de falsos positivos (FP) previo a la optimización fue de 5.6% (>37 semanas) y 18.9% (< 37 semanas) y tras la optimización de los puntos de corte para EG descendió al 1%. La edad a la extracción de la muestra (<48 horas, 48-72 horas, >72 horas) no ha mostrado influencia significativa en los niveles de 17OHP una vez ajustado a la EG, excepto en los RN a término. Se han definido nuevos puntos de corte (percentil 99) en función de la EG (Tabla 1) y la frecuencia actual de FP es del 0.8% y de derivación al pediatra de 0.16%.

Conclusiones.

El cribado neonatal del D21OH está justificado siempre y cuando esté integrado en un programa de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas ya instaurado y vaya acompañado de una optimización constante del mismo.

EG (semanas)	Percentil 99 17OHP (nmol/L)
<31	165,0
31-33	99,0
33-35	53,2
35-36	47,2
36-37	30,9
>37	16,6

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2016.Apr.354

Gónadas

O4/d3-027

DISGENESIA GONADAL COMPLETA 46,XY CON ESTUDIO MOLECULAR POSITIVO: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y HORMONAL

A. Rodríguez Estevez, I Martínez de LaPiscina, G Pérez-Nanclares, I Esteva de Antonio, M. Alonso Blanco, I Costa Alcocer.

(1) Hospital Universitario de Cruces. Sección de Endocrinología Pediátrica. Barakaldo (2) Hospital Universitario de Cruces. Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación en Salud BioCruces. UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo (3) HRU de Málaga (Málaga) (4) Hospital Ramón y Cajal (Madrid) (5) Hospital de Manises (Valencia)

Introducción:

La Disgenesia Gonadal Completa (DGC) 46,XY se

caracteriza por la presencia de genitales externos e internos femeninos y cintillas gonadales en 46,XY. La amenorrea primaria es la forma de presentación habitual. Se han descrito delecciones o mutaciones puntuales en genes autosómicos como SRY y NR5A1 como causa de DGC, así como duplicación del locus DSS del cromosoma X.

Material y métodos:

Estudio molecular retrospectivo de 25 mujeres diagnosticadas de DGC. Se estudiaron alteraciones en SRY y NR5A1 mediante secuenciación Sanger en todos los casos, además del gen WT1 en los que presentaron Insuficiencia Renal.

Resultados:

Se han identificado alteraciones en 7 pacientes. Las características clínicas y moleculares se presentan en la Tabla 1.

Caso	EC Dx	Exploración	FSH/LH	T (ng/dl)	Gen/Mutación
1	16		41/11	29	SRY c.291C>T p.Gln97*
2	15	T177cm	71/33		SRY c.391C>T; p.Pro131Ser
3	12	Clitoromegalia T167.4cm	24/95	25	NR5A1 c.614dupC; p.Gln206fs
4	15	T 173 cm	42/14	25	NR5A1 c.902G>A; p.Cys301Tyr
5	14	Clitoromegalia Vello facial T163cm	112/ 38	193	NR5A1 c.910_913delGAGC; p.Glu304Cysfs
6	17	IRC	55/ 53		WT1 c.1432+5G>A
7	18	IRC	--	--	WT1 c.1432+4C>T

Se diagnosticaron en pubertad por ausencia de telarquia (S1) con presencia de útero, y amenorrea primaria. Los valores de testosterona estaban en rango de mujer, excepto en el caso 5 que presentaba signos de virilización. La AMH era indetectable en las 3 pacientes estudiadas (3-5). Presentaron Gonadoblastoma al diagnóstico los dos casos con mutación en SRY, y uno con mutación en WT1.

Conclusiones:

En el 28% de DGC se objetivó la base molecular (20% en SRY y NR5A1). Son necesarios estudios más amplios mediante técnicas de secuenciación masiva que permitan un análisis de un mayor número de genes.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2016.Apr.362

Paratiroides

O4/d3-028

OBESIDAD HIPERFÁGICA Y RETRASO PSICOMOTOR POR ALTERACIONES EN EL LOCUS GNAS

M. García¹, N. Espinosa², J. Guerrero-Fernández³, L. Salamanca³, A. Moráis⁴, R. Gracia³, I. Garín Eloro⁵, G. Pérez de Nanclares⁵, I. González Casado³, J.C. Moreno¹.

⁽¹⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁽⁴⁾ Unidad de Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁽⁵⁾ Laboratorio de Epigenética Molecular. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz.

El gen GNAS codifica la proteína Gsα acoplada a receptores que median los efectos de hormonas como la PTH, TSH y gonadotropinas. Mutaciones inactivantes del alelo materno de GNAS se asocian clásicamente a pseudohipoparatiroidismo tipo 1a (PHP1A), caracterizado por resistencia hormonal múltiple (PTH, TSH, LH, FSH), hipocalcemia, hiperfosfatemia y osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). El síndrome incluye estatura baja, cara redondeada, braquidactilia, y calcificaciones subcutáneas. Algunos casos de PHP1A presentan obesidad y retraso en el desarrollo. Algunas formas leves de AHO con resistencia a PTH/TSH se deben a alteración del patrón de metilación de las regiones diferencialmente metiladas (DMR) del locus GNAS. Objetivos: Investigar la base (epi)genética de pacientes con obesidad severa por hiperfagia infantil asociada a retraso psicomotor y a criptorquidia en varones.

Pacientes y Métodos:

Caracterización clínica de 4 pacientes pediátricos con el fenotipo. Estudio del locus GNAS mediante secuenciación Sanger de las regiones codificantes y MS-MLPA de la metilación en las DMRs.

Resultados:

4 pacientes pediátricos (2 varones) con edad al diagnóstico genético entre 11 meses y 5 años, con sospecha inicial de otros síndromes. Fenotipo atípico de obesidad severa hiperfágica con normopeso neonatal o PEG (Tabla), retraso psicomotor, sobrecrecimiento (2/4), macrocefalia (2/4) y criptorquidia (2/2). Algunos rasgos son opuestos a los esperables en PHP1A típico. Cribado neonatal de hipotiroidismo negativo (3/4). Resistencia hormonal múltiple: hipertirotrópinemia e hiperparatiroidismo con hipocalcemia e hiperfosfatemia (3/4) y resistencia a ACTH (1/4). 1/4 asocia braquidactilia compatible con AHO y otro metacarpianos cortos. Edad ósea adelantada en 2/4 y 1 con hipoplasia dental, estrabismo y nistagmo. Todos presentaron alteraciones de novo en el locus GNAS: tres mutaciones puntuales de cambio de aminoácido (p.M221T, p.D223H,

p.R231H) y una alteración de la metilación del promotor.

Conclusiones:

Un fenotipo de obesidad hiperfágica de evolución (sin macrosomía neonatal), rasgos variables de sobrecrecimiento y retraso psicomotor se asocian a defectos de novo en el locus GNAS. Dos pacientes son producto de FIV. El sobrecrecimiento, macrocefalia y criptorquidia no se han asociado previamente a PHP1A, lo que podría despistar su diagnóstico inicial hacia síndromes como Prader-Willi o MOMO.

Paciente	Edad	TSH mIU/L	FT4 ng/dl	PTH pg/ml	Ca mg/dl	P mg/dl	ACTH pg/ml	Peso DE	Talla DE	IMC DE	Mutación
1	9 m 5 a	14,1 1,1	0,92 -	1890	7,3	9	-	+4,6 +5,49	+3,25 +4,05	+3,99 +5,41	p.R232H c.695G>A
2	4 a	3,32	1,12	55	10,4	5,7	12	+3,17	+1,92	+2,34	met
3	18 m 3 a	12,82 6,22	1,15 1	117 36	8,2 9,8	6,5 6,6	23 -	+2,7 +3,90	-0,87 -0,02	+4,63 +5,34	p.M222T c.665T>C
4	11 m 2 a	42,54 0,67	1,38 1,12	195 270	10,4 8,6	6,4 6,8	473 49	+5,94 +3,72	+1,28 +0,21	+5,44 +4,75	p.D224H c.670G>C
Rango normal		0,7-5,7	0,93-1,7	12-65	8,8-10,8	4,5-5,5	5-46	-2,-+2	-2,-+2	-2,-+2	

10.3266/RevEspEndocrinolPediátr.pre2016.Apr.355

Tiroides

O4/d3-029

CÁNCER DE TIROIDES. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

L. Salamanca Fresno, A. Fernández Menéndez, M. El Kadaoui Calvo, I. Saiz Rodríguez, I. Rabanal Retolaza, I. González Casado.

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

Introducción:

En pediatría, el cáncer de tiroides es una entidad infrecuente y de buen pronóstico. Sin embargo, las metástasis ganglionares y a distancia, y las tasas de recurrencia son superiores que en la edad adulta.

Objetivos:

Estudio de 30 casos recogidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital en los últimos 10 años.

Resultados:

Las principales características se recogen en tabla 1. 17 pacientes fueron remitidos por historia familiar de MEN2A clásico (carcinoma medular y feocromocitoma bilateral predominantemente) y una paciente MEN2A asociado a líquen amiloideo. Las mutaciones en posición 634 del gen RET fueron las más prevalentes (7 casos), seguidos de la posición 618 (5), 620 (2) y 611 (2). 4 pacientes con enfermedad de Hirschprung presentaron cambios en RET en posiciones 611, 916, 917 (no descrita previamente), y una gran delección de 5 Kb en exones 6, 7, 8, 9 y 10. Un paciente con neuromas mucosos y hábito marfanoide fue diagnosticado de MEN2B (mutación

de novo en posición 918) por tumoración cervical y adenopatías. 6 de 7 portadores en posición 634 presentaron carcinoma medular bilateral (15 meses de vida el más precoz). El portador de MEN2B fue el único en presentar invasión capsular y metástasis ganglionares bilaterales.

8 pacientes fueron diagnosticados de carcinoma diferenciado (6 papilares y 2 foliculares) siendo la tumoración cervical indolora asociada a adenomegalías la presentación más frecuente. En ningún caso existe antecedente de exposición a radiación, síndromes genéticos ni antecedentes familiares. Ecográficamente son nódulos solitarios asintomáticos con tamaño medio de 24 mm sobre una glándula aumentada asimétricamente (57%). En un caso existe patología tiroidea previa (tiroiditis). En los pacientes con carcinoma papilar, 5 precisaron linfadenectomía y 3 reintervención quirúrgica con 66% de multifocalidad. El número medio de dosis ablativas con I131 fue de 2.8/paciente.

Conclusiones:

La elevada tasa de metástasis en el carcinoma papilar resalta la importancia del diagnóstico precoz. Se comprueba una correlación genotipo/fenotipo en los casos de mutaciones asociadas a MEN. Las tasas de complicaciones quirúrgicas han descendido tras establecerse un servicio de otorrinolaringología pediátrica especializado.

TIPO	SE	EDAD años	EDAD diagnóstico	DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES familiares	TIPODECTOMÍA EDAD	COMPLICACIONES	ANATOMÍA PATOLOGICA	METÁSTASIS
PAPILAR	6	4/2	7 años 4 meses	Adenopatías 60% Tumoración cervical 40%	0 %	8 años	Pareia cuerdas vocales 33% Hipoparatiroidismo 33%	1 caso subtipo escleromante difusa	Ganglionares 60% B. Renales 50% Pulmonares 33%
FOLICULAR	2	1/1	7 años 9 meses	Tumoración cervical 100 %	0 %	9 años 4 meses	Hipoparatiroidismo 100 %	1 caso subtipo células de plasma	0%
MEDULAR	22	25/9	5 años 10 meses	Antecedentes familiares 85% Enfermedad de Hirschprung 10% Tumoración cervical 5%	85% (38 casos) 4 casos de novo	8 años 3 meses	Pareia cuerdas vocales 5% Hipoparatiroidismo 15%	Hipoplasia de células C 100% Carcinoma in situ 30% Normalidad 1%	Ganglionares 5%

O4/d3-030

CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN UN CENTRO DE REFERENCIA: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y CLINICO

Ji. Perales Martínez¹, A. De Arriba Muñoz², M. Ferrer Lozano², Y. Gonzalez Irazabal³, P. Navarro Beltrán⁴, Ji. Labarta Aizpun².

(¹) Centro De Salud Teruel Urbano. Teruel. (²) Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. (³) Bioquímica. Unidad de Cribado Neonatal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. (⁴) Medicina Nuclear. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Los objetivos del estudio han sido conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos del HC primario detectado mediante el cribado en un centro de referencia desde su instauración en 1979 y estimar su incidencia actual.

Pacientes y métodos.

Estudio descriptivo de 115 casos de HC diagnós-

ticados mediante el cribado neonatal desde Abril 1979 hasta Diciembre 2011. Parámetros estudiados: sexo, edad, parámetros bioquímicos, clínicos y radiológicos, dosis inicial de levotiroxina (LT4) y respuesta (normalización TSH). Estudio de la incidencia en nuestro medio en el último decenio (2006-2015).

Resultados.

115 casos, 60,9% mujeres. TSH media del cribado: $112,20 \pm 156,16$ $\mu\text{UI/mL}$. Edad confirmación diagnóstica: $13,10 \pm 10,22$ días. Dosis inicial LT4: $11,07 \pm 3,01$ $\mu\text{g/Kg/día}$. Etiología: agenesias: 24,3% (n=28), ectopias: 32,2% (n=37) y tiroides eutópico: 43,5% (n=50). HC: permanentes: 80,9% (n=93) y transitorios: 19,1% (n=22). Entre los distintos grupos etiológicos se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros estudiados excepto en días de vida al diagnóstico y dosis media de LT4 (Tabla 1). Número de casos/año detectados en los diferentes periodos analizados según el nivel de corte de TSH en talón: 1979-1989 (TSH 25 $\mu\text{UI/mL}$): 2.8; 1990-1995 (TSH 20 $\mu\text{UI/mL}$): 1.9; 1996-2011 (TSH 10 $\mu\text{UI/mL}$): 4.5. Al comparar los diferentes periodos analizados se observa un mayor número de HC con tiroides eutópico (15.6%, 18.2% y 59.8% respectivamente) y menor tiempo de normalización de TSH (88.7, 23.9 y 14.4 días respectivamente).

	AGENESIAS	ECTOPIAS	EUTÓPICOS	P
n	28 (24.3%)	37 (32.2%)	50 (43.5%)	-
Sexo (V/M)	21.4/78.6	32.4/67.6	54/46	< 0.001
TSH cribado (1ª)	207.22 \pm 219.88	107.04 \pm 114.86	62.80 \pm 99.33	< 0.001
(mediana)	149	65.00	20.30	
Días de vida	12.75 \pm 6.47	12.76 \pm 14.15	13.59 \pm 8.34	NS
TSH	226.78 \pm 199.32	113.16 \pm 101.24	67.44 \pm 59.01	< 0.001
(mediana)	161.90	85.01	45.53	
T4L	0.24 \pm 0.12	0.72 \pm 0.34	0.83 \pm 0.47	< 0.001
Tiroglobulina	1.78 \pm 3.78	149.05 \pm 139.25	231.31 \pm 522.72	< 0.001
Índice Letarte	5.87 \pm 2.08	2.89 \pm 2.36	1.90 \pm 2.15	< 0.001
Rx rodillas (mm ²)	5.60 \pm 8.96	18.38 \pm 14.72	26.41 \pm 15.60	< 0.001
Dosis media LT4	10.62 \pm 3.31	11.74 \pm 2.78	10.81 \pm 2.96	NS
Normalización TSH	80.04 \pm 98.68	32.16 \pm 62.10	15.35 \pm 7.89	< 0.001
(mediana)	36.50	14.00	14.00	

Tabla 1: Comparación de las variables entre los grupos etiológicos.

Entre los años 2006-2015 (94.892 recién nacidos evaluados) se han detectado 75 casos positivos en el cribado neonatal, de los cuales 48 han resultado ser HC; el 50% eutópicos (n= 24), 35,4% ectopias (n= 17) y 14,6% agenesias (n= 7). Se estima una incidencia en este periodo de 1:1265 para casos positivos y de 1:1976 para HC.

Comentario.

Las características etiológicas y clínicas del HC en nuestra serie son similares a las referidas en la li-

teratura encontrando una incidencia superior. Las medidas de optimización del programa han sido eficaces y permiten mejorar la respuesta al tratamiento.

10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2016.Apr.356

Hipotálamo-Hipófisis

O4/d3-031

DETERMINACIÓN DE LA GENÉTICA MONOGÉNICA/OLIGOGÉNICA EN HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO/SÍNDROME DE KALLMAN MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

KE. Heath¹, C Polo Vaquero¹, J Rodríguez Contre-ras², M Aza Carmona¹, E Vallespin¹, K Ibañez Garikano³, M. Alonso⁴, R. Barrio⁴, J. Pozo Román⁵, L. Sentchordi⁶, P. Ros Pérez⁷, I. Navarro Hidalgo⁸, M. Alija Merillas⁹, J. Ramírez¹⁰, S. García-Miñaur¹, B. Lecumberri Santamaria², I. González Casado², A. Campos-Barros¹.

(¹) INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII. Madrid. (²) Servicio de Endocrinología Pediátrica y INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid (³) INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. (⁴) Hosp Univ Ramón Cajal, Madrid, (⁵) Hosp Univ Infantil Niño Jesús, IIS Princesa, UAM, Madrid, (⁶) Hosp Univ Infanta Leonor, Madrid, (⁷) Hosp Univ Pta de Hierro, Madrid, (⁸) Hospital Marnises, Valencia, (⁹) Hosp Guadalajara, Guadalajara, (¹⁰) Hosp Univ Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción:

El hipogonadismo hipogonadotrópo congénito (HHC) es una enfermedad rara de la maduración sexual caracterizada por una deficiencia de gonadotropinas (FSH, LH) con bajos niveles de esteroides sexuales. Existen dos tipos: a) el síndrome Kallman (SK) que se caracteriza por un déficit de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y anosmia o hiposmia; y b) HH sin anosmia. El HHC también puede aparecer asociado a otras enfermedades endocrinas como la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), displasia septo-óptica (DSO) o la hipoplasia adrenal, o bien como parte de cuadros sindrómicos (CHARGE...). El número de genes asociado a estas patologías se ha ido incrementando durante los últimos años, existiendo mucho solapamiento genético entre HHC y DCHH. Asimismo algunos estudios han sugerido un patrón de herencia digénico u oligogénico, que contrasta con la clásica consideración de etiologías monogénicas.

Objetivos:

Identificar las mutaciones de una cohorte de HHC mediante un panel de secuenciación masiva (NGS) y determinar si la herencia es monogénica o oligogénica.

Cohorte: 58 probandos remitidos por HHC (n=40), SK (n=16) o CHARGE (n=2).

Métodos:

Secuenciar los pacientes con el panel HIPOPIT.V1 que contiene 73 genes, 50 ya implicados en HHC/SK/DCHH/DSO/CHARGE y otros 23 genes en las vías de señalización de estas patologías pero en los cuales ninguna mutación ha sido identificada en humano. Las mutaciones han sido confirmadas mediante secuenciación Sanger.

Resultados:

Todos los probandos han sido secuenciados mediante el panel y los resultados han sido analizados en 23 de ellos, HHC (n=16) y SK (n=7). Hemos detectado siete mutaciones ya implicados en las patologías (tabla). Además, hemos observado tres variantes de significado incierto en genes todavía no asociados con estas patologías.

Las cuatro mutaciones encontradas en CHD7, NR0B1, GNRHR y POU1F1 causan el fenotipo de los pacientes, mientras las mutaciones observadas en FLRT3, IL17RD y SEMA3A contribuyen al fenotipo de HHC/SK pero no pueden explicarlo por si mismas porque estos genes tienen una herencia oligogénica.

Conclusiones:

Es necesario aproximarse al estudio del HHC y DCHH estas patologías mediante NGS y se revela la implicación de otros genes todavía para descubrir HHC, mediante el análisis de exomas/genomas.

Prob.	Diagnostico clínico remitido	Gen	Mutación (htz/hmz/hemi)	Herencia	Interpretación
1	HHC	CHD7	c.7604_7605insGTGC htz (p.Ser2535Argfs*7)	De novo (AD), monogénica	Síndrome de CHARGE
2	HHC	NR0B1 (DAX1)	c.688G>A hemi (p.Glu230Lys)	XLD (familiar), monogénica	Hipoplasia adrenal con HH
3	HHC	FLRT3	c.47C>A htz (p.Gly16Glu)	Oligénica	Solo un hito encontrado*
4	SK	IL17RD	c.665C>T htz (p.Pro222Leu)	Oligénica	Solo un hito encontrado*
5	HHC	GNRHR	c.317A>G hmz (p.Gln106Arg)	AR/oligénica	HHC
6	HHC	SEMA3A	c.1303G>A htz (p.Val435Ile)	Oligénica	Solo un hito encontrado*
7	SK	POU1F1	c.766G>A htz (p.Glu256Lys)	AD, monogénica	DCHH o SK?

* Solo un hito encontrado con evidencia de patogenicidad, pero no es la causa del fenotipo por si sólo.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2016.Apr.357

Misceláneas

O4/d3-032

DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y MARCADORES DE NEOFORMACIÓN Y REABSORCIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON MOVILIDAD REDUCIDA

E. Palomo Atance, M^aL. León Sánchez, E. Medina Cano, A. Rodríguez González.

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Introducción:

Se ha evidenciado la importancia de la movilidad para conseguir una mineralización ósea adecuada. Las enfermedades neuromusculares son una causa de fracturas patológicas, dolor óseo y disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

Objetivos:

Establecer la asociación entre DMO, marcadores de neoformación y reabsorción ósea y grado de capacidad funcional.

Material y métodos:

Estudio observacional, transversal y prospectivo en menores de 18 años con movilidad reducida. La selección se realiza mediante un muestreo no aleatorizado consecutivo. Variables analizadas: edad, sexo, estadio puberal, grado de capacidad funcional según la Funcional Mobility Scale (FMS), que valora de 0 a 6 la capacidad para caminar en 3 distancias (5 metros en el hogar, 50 metros en el colegio y 500 metros en la comunidad), DMO (L2-L4) por DXA expresada en Z score según edad ósea y sexo, calcio, fósforo, paratohormona, 25-hidroxi-vitamina D3, fosfatasa alcalina y osteocalcina en sangre y cociente calcio/creatinina, reabsorción tubular de fósforo y telopéptido amino terminal de cadena cruzada de colágeno tipo I en orina (NTX-I). Se expresan valores de fosfatasa alcalina, osteocalcina y NTX-I en desviaciones estándar según valores de referencia para edad y sexo. Se analizan los resultados con el programa SPSS.

Resultados:

22 pacientes (60% niñas) con edad media de 8,5 años (2-17). El valor medio de la FMS fue de 4,3 sobre 18 (el 40,9% obtuvieron valor de 0). La media de la DMO fue de -2,31 +/-1,8, la fosfatasa alcalina media fue de -2,61 +/-1,09 DE, la osteocalcina media fue de -2,55 +/-1,49 DE, y el NTX-I medio fue de +2,71 +/-1,34 DE. Se observa asociación significativa entre DMO y FMS para los 5 (p=0,001), 50 metros (p=0,05) y para la puntuación total (p=0,01), y asociación entre osteocalcina y FMS a los 5 metros (p=0,006). Se observa correlación negativa entre DMO y NTX-I (-0,597; p=0,003).

Conclusiones:

En nuestra población los pacientes con menor grado de movilidad presentan una DMO inferior. A menor movilidad se observa una disminución en parámetros de neoformación ósea como la osteocalcina. La disminución de la DMO se correlaciona con un aumento de parámetros de reabsorción ósea como el NTX-I.

PÓSTERS PREMIADOS

38 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Córdoba, 27 - 29 de abril de 2016

Displasias óseas

PP1/d2-001

VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE LA HIPOFOSFATASIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA: ANÁLISIS DE 4 CASOS CONFIRMADOS GENÉTICAMENTE

GA Martos Moreno¹, J. Martínez-Villanueva², J. Tenorio³, P. Lapunzina³, J. Argente¹

⁽¹⁾Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa. Dpto. Pediatría, Universidad Autónoma Madrid. Ciberobn ISCIII, ⁽²⁾Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, ⁽³⁾Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz.

Introducción:

La hipofosfatasa (HPP) en la edad pediátrica puede presentarse con gravedad y pronóstico muy variables. Las formas tempranas (neonatal/lactante [< 6 meses]) suelen ser graves y la forma juvenil (> 6 meses a edad adulta) se caracteriza por su heterogeneidad fenotípica.

Pacientes:

Caso-1: [ALPL: c.542C>T (p.S181L) + c.644T>C (p.I215T)]. Niño, nacido PEG con deformidad raquíctica costal desde los 4 meses, craneosinostosis coronal izquierda y malformación de Arnold-Chiari tipo 1 a los 10 meses. Durante su infancia presenta retraso pondo-estatural y psicomotor, hipotonía axial, dolicocefalia, retraso en la dentición, tórax campaniforme, rosario costal, pectus excavatum y ensanchamiento distal de antebrazos, con deflecamiento metafisario radiológico en huesos largos. En su evolución desarrolla deterioro funcional pulmonar (capacidad-vital-forzada 54,2%), pérdida y movilidad de piezas dentarias grave y, patrón característico de la marcha (video y análisis de movi-

miento proyectables). Inició tratamiento con fosfatasa alcalina (FA) recombinante humana en ensayo clínico (Fase II).

Caso-2: [ALPL: c.217-219delCTC (p.L73del), heterocigosis simple]. Niña nacida con antropometría adecuada, asintomática y con crecimiento normal.

Caso-3: [ALPL: c.991G>A; (p.V331M), heterocigosis simple]. Niño nacido con antropometría adecuada, asintomático y estudiado por talla baja armónica.

Caso-4: [ALPL: c.567-568 insT (p.Asn190Stop), heterocigosis simple]. Niño, nacido con antropometría adecuada, afecto de displasia bilateral de caderas (también presente en dos tíos maternos), coxa valga y genu varo progresivo, junto con caries dentales frecuentes durante la adolescencia. El estudio radiológico demostró la presencia de platispondilia leve, bordes vertebrales irregulares y afectación epifisaria. Acompaña hipoacusia, miopía y retraso intelectual (CI 68) junto con atrofia cerebelosa. El estudio genético familiar no mostró co-segregación entre la presencia de la inserción en ALPL y la presencia de la displasia de caderas en los dos tíos afectados.

Resultados:

Las características antropométricas y bioquímicas de los pacientes se reflejan en la TABLA, destacando la presencia en los cuatro casos de niveles reiteradamente bajos de actividad de FA sérica e, invariablemente, elevados de piridoxal-5'-fosfato plasmático.

Conclusiones:

La HPP presenta un amplio espectro genético y clínico en la infancia y su diagnóstico de sospecha puede ser establecido ante niveles séricos eleva-

dos de piridoxina plasmática en presencia de niveles bajos de actividad de FA sérica.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Rango de normalidad
Edad gestacional	38 + 5	38 + 5	40 + 0	40 + 0	No aplicable
Peso neonatal (SDS)	-2,22	+0,44	-0,83	+0,62	No aplicable
Longitud neonatal (SDS)	-2,60	-0,20	-1,15	-0,89	No aplicable
Edad al diagnóstico	17 meses	9 meses	15 a.3 m.	13 a. 2 m.	No aplicable
Talla al diagnóstico (SDS)	-2,65	+0,25	-1,20	-1,01	No aplicable
Fosfatasa alcalina	23 / 31 U/L	75 / 72 / 85 U/L	80 / 83 / 91 U/L	100 / 105	(122-290)
Piridoxina sérica	>300 µg/l	>300 µg/l	>300 µg/l	39,9 µg/l	(4-18)
Calcio total	9,6 mg/dl	9,8 mg/dl	9,6 mg/dl	9,4 mg/dl	(8,8-10,8)
Calcio iónico	1,2 mmol/l	1,3 mmol/l	1,2 mmol/l	1,2 mmol/l	(1,1-1,4)
Magnesio	2,3 mg/dl	2,1 mg/dl	2,2 mg/dl	1,9 mg/dl	(1,5-2,3)
Fósforo	6,5 mg/dl	6,5 mg/dl	4,6 mg/dl	5,2 mg/dl	(4,5-7,5)
25-OH-vitamina D	32,3 ng/ml	26,7 ng/ml	40,7 ng/ml	24,6 ng/ml	(20-100)
PTH intacta	22,3 pg/ml	41,3 pg/ml	46,8 pg/ml	52 pg/ml	(11-27)

Crecimiento

PP1/d2-002

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA UTILIDAD DE LA VENTANA TERAPEUTICA EN PACIENTES TRATADOS CON GH

M. Martínez Barahona¹, L. Cecenarro², M. Murillo Vallés¹, E. Ropero Ramos³, M.L. Granada Ybern¹, J. Bel Comos¹

⁽¹⁾ H Germans Trias i Pujol, ⁽²⁾ H Germans Trias i Pujol. Fundación Leo Messi. Badalona, ⁽³⁾ H Mataró. Mataró

Introducción:

El objetivo del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante(rhGH) es alcanzar una talla final normal. Ante una respuesta insuficiente al tratamiento, es necesario revalorar su utilidad. Una alternativa es la suspensión transitoria del mismo ("Ventana Terapéutica" (VT)) y valorar la respuesta clínica y bioquímica para decidir continuar o suspender el tratamiento.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes prepúberes sometidos a VT durante los años 2006 a 2015 (previo control de adherencia al tratamiento) en dos hospitales (n: 46).

Objetivo:

Determinar las características de los pacientes sometidos a VT de rhGH y establecer su utilidad clínica.

Resultados:

El 78,2% eran varones. El 71,7% tenía diagnóstico de déficit idiopático de hormona de crecimiento (DiGH) y el 28,3% retraso de crecimiento intrauterino(RCIU). El inicio medio de tratamiento fue a los 7 años ($\pm 2,71$) y el de VT a 10 años ($\pm 2,37$).

La dosis media de rhGH fue de 0,22 mg/ Kg/ semana ($\pm 0,05$). La duración media de la VT fue de 12,4 meses. Se reinstauró tratamiento en el 74% de los pacientes (n: 34) ya que se advirtió un empeoramiento durante la VT respecto al período pre-ventana(PPV), en la velocidad de crecimiento(VC) ($-1,78 \pm 1,4$ SDS vs $0,29 \pm 1,66$ SDS)($P=0,001$), en la talla(H) ($-1,86 \pm 0,87$ SDS vs $-1,67 \pm 0,86$ SDS) ($p=0,001$), y en los niveles de IGF1 ($0,31 \pm 1,02$ SDS vs $1,14 \pm 0,96$ SDS)($p=0,002$). Asimismo se alcanzó una significativa recuperación de los 3 parámetros a los 12 meses de reintroducción del tratamiento. En el grupo restante (26%) no se reinició rhGH ya que no se observaron diferencias significativas de la VC, H e IGF1 respecto al PPV. Este último grupo de pacientes no evidenció características distintivas que explicaran su comportamiento. Buscando un indicador clínico para reiniciar el tratamiento se detectó que una diferencia de VC entre PPV y de VT de -0,97 SDS tendría una sensibilidad del 76% y especificidad del 68% (curvas Roc) de detectar pacientes dependientes de rhGH.

Conclusión:

Ante una respuesta insuficiente al tratamiento con rhGH, la VT puede resultar clínicamente útil para decidir continuar o finalizar el tratamiento. De esta manera se reducirían el costes y las molestias de un tratamiento poco efectivo.

Diabetes

PP1/d2-003

EFFECTOS DE UN DERIVADO NATURAL DEL ROMERO EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA. ESTUDIO EN UN MODELO ANIMAL DE DIABETES

L.M Sáez García¹, T. Rezaie², P. Ruiz Ocaña³, A. Prada Oliveira⁴, C. Segundo Iglesias⁵, A.M. Lechuga Sancho⁶

⁽¹⁾Alumna de tercer ciclo Universidad de Cádiz. Departamento materno-infantil y radiología, ⁽²⁾ Sanford-Burnham Institute for biomedical research. La Jolla, CA, USA., ⁽³⁾ UGCI pediatría Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, ⁽⁴⁾ Universidad de Cádiz, departamento de Anatomía y embriología humana. Cádiz, ⁽⁵⁾ Escuela de enfermería Salus Infirorum, adscrita a la universidad de Cádiz. Cádiz, ⁽⁶⁾ Universidad de Cádiz, departamento materno-infantil y radiología. Cádiz.

Introducción:

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en el mundo. Entre los mecanismos que contribuyen a su desarrollo está el estrés oxidativo que lleva a un aumento en la tasa de muerte de las células de las distintas capas de la retina, siendo la más afectada la capa nuclear externa (CNE). El

extracto del romero, objeto de nuestro estudio, ha mostrado su capacidad como agente antioxidante en otras enfermedades.

Objetivos:

Analizar los efectos de la administración crónica de un antioxidante natural derivado del romero en un modelo animal de diabetes mellitus mal controlada.

Material y métodos:

Utilizamos ratas Wistar macho, adultos jóvenes, repartidas en tres grupos. El primer grupo (n=4), recibió tratamiento con el extracto de romero diluido en aceite de colza, a 10 mg/kg (i.p.), dos veces/semana desde una semana antes de la inducción de diabetes. Ésta se indujo mediante inyección de estreptozotocina (STZ). El segundo grupo (n=4) recibió únicamente el vehículo, antes y después de la inducción de diabetes. Por último el grupo control (n=4), recibió únicamente el volumen correspondiente de vehículo sin recibir STZ. Un ojo de cada animal fue fijado e incluido en parafina, cortándose en secciones de 7 micras. Dos cortes de cada animal se tiñeron con hematoxilina-eosina y se analizaron utilizando un microscopio óptico con una cámara asociada. Se midió el grosor de la CNE de la retina cada 500 micras.

Resultados:

El grupo tratado con el antioxidante natural derivado del romero es el que mayor grosor de la CNE presenta y esta diferencia es significativa con respecto al grupo diabético sin tratamiento, pero no con respecto al grupo control sin diabetes. No encontramos diferencias en ninguna de las demás capas de la retina analizadas.

Conclusiones:

El extracto del romero administrado de forma diaria, logra mantener un grosor normal de la capa nuclear externa de la retina, que se ve significativamente disminuido en nuestro modelo animal de diabetes mal controlada.

PP1/d2-004

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA DIABETES TIPO 1 EN POBLACIÓN MENOR DE 15 AÑOS EN SALAMANCA (ESPAÑA) Y REGIONES COLINDANTES DE PORTUGAL

L.M. Márquez dos Santos¹, C. Sánchez-Villares Lorenzo², M Martín Alonso¹, F Manzano Recio¹, P Prieto-Matos¹

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario de Salamanca, ⁽²⁾ Servicio de Pediatría. Centro Hospitalar Cova da Beira. Covilhã. Portugal.

Introducción:

la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las en-

fermedades crónicas más prevalentes en la infancia. Se describen unas incidencias y prevalencias que están aumentando y que son distintas en función de los distintos países.

Objetivos:

conocer las posibles diferencias en la incidencia y en la prevalencia de DM1 en población menor de 15 años en regiones colindantes de distintos países como son Salamanca (España) y Viseu, Guarda y Cova da Beira (Portugal).

Material y métodos:

se incluyen todos los casos de DM1 que debutaron durante el periodo 2000-2014 según criterios de la ADA. Los casos se obtuvieron de múltiples fuentes y se estimaron las incidencias y prevalencias mediante el método captura-recaptura. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$. Se comparan los datos con los publicados previamente.

Resultados:

durante el periodo de estudio se notificaron 335 casos de DM1 en menores de 15 años (141 Salamanca y 194 Portugal). La incidencia estimada de Salamanca fue de 22,7/100000/año (IC 95% 19,2-26,8) y en Portugal fue de 18,4/100000/año (IC 95% 15,9-21,2). La mayor incidencia se describe en niños entre 5 y 9 años (31,8/100000/año en Salamanca y 20,3/100000/año en Portugal). No se demuestra mayor incidencia en función del sexo. En Portugal se observa un incremento significativo de la incidencia de DM1 a lo largo del periodo de estudio. La prevalencia de DM1 en diciembre de 2014 en Salamanca y Portugal fue de 1,78/1000 y 1,65/1000 menores de 15 años respectivamente.

Conclusiones:

se demuestra una incidencia de DM1 muy alta en Salamanca según los criterios de la OMS, siendo una de las mayores incidencias descritas en España. La incidencia de DM1 en Portugal es alta, según los criterios de la OMS, y se está incrementando igualándose en los últimos años a la existente en Salamanca.

Metabolismo y Nutrición

PP1/d2-005

EFFECTOS METABÓLICOS A LARGO PLAZO DE LA DIETA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA SOBRE LA DESCENDENCIA: ACCIÓN MODULADORA DEL RESVERATROL

P. Ros perez¹, F díaz², A freire², P argente², I martos³, JA chowen²

⁽¹⁾ EndocrinologíaPediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, ⁽²⁾ CIBEROBN, Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil

La nutrición materna durante el embarazo y la lactancia puede condicionar cambios a largo plazo sobre la homeostasis energética de su descendencia. El Resveratrol (R) ha demostrado acciones antioxidantes y anti-obesogénicas. No obstante, todavía no se conoce el impacto metabólico que tendría sobre la descendencia su asociación con una dieta desfavorable con alto (DAG) o bajo contenido en grasas (DBG) durante la gestación y la lactancia.

Hemos efectuado manipulación nutricional en ratas Wistar gestantes con DBG (3,8 Kcal/g, 10,2% grasa) o DAG (5,1 Kcal/g, 61,6% grasa). La mitad de cada grupo recibió Resveratrol (+R) disuelto en el agua (50 mg/L), desde la primera semana de gestación hasta finalizar la lactancia (2,0-2,5 mg/Kg/día). Los resultados se muestran en la tabla 1. El número de crías por camada fue menor en el grupo de DBG con/sin R frente al grupo de DAG con/sin R. Todas las crías se destetaron en el día posnatal (DPN) 21 con acceso libre a una dieta estándar. Las madres sometidas a DAG ingirieron más kilocalorías (113,1±12,7 Kcal/d) que las sometidas a DBG (82,0±4,7 Kcal/d). La administración de R incrementó la ingesta del grupo de DAG (134,4±7,1 Kcal/d), sin afectar a la ingesta del grupo de DBG (82,1±1,9 Kcal/d). Aunque no hubo diferencias significativas en el peso al nacimiento entre grupos, al destete, las ratas del grupo de madres sometidas a DAG pesaron más que las del grupo de DBG ($p<0,001$), independientemente de recibir o no R. En el DPN120, los M de las madres con DAG pesaban más que los de las madres con DBG ($p<0,01$) y los M del grupo de madres con DAG+R pesaban menos que los de madres con DAG ($p<0,5$). Por el contrario, tanto los M como las H de madres con DBG+R pesaban más que las procedentes de madres con DBG, aunque sin alcanzar significación estadística.

Conclusión:

	GESTACIÓN+LACTANCIA (MADRES)					EVOLUCIÓN PESOS CRÍAS		
	Ingesta(g/d)	Ingesta (Kcal/d)	Incr. Peso (g)	Gestación (%)	N° Crías/Gestación	RN	PN21	PN120
DBG	21,8±1,2	82,0±4,7	35,1±4,8	47	8,4±1,7	M: 6,1±0,1 F: 5,8±0,1	M: 45,1±0,7 F: 43,6±1,0	M: 458,1±9,1 F: 237,7±3,5
DBG+R	21,8±0,5	82,1±1,9	30,6±4,7	60,9	8,5±1,0	M: 6,3±0,1 F: 5,9±0,1	M: 54,4±1,6 F: 53,4±1,0	M: 471,9±7,1 F: 265,5±2,2
DAG	22,2±2,5	113,1±12,7	42,0±5,2	62,5	10,2±0,9	M: 6,2±0,1 F: 5,8±0,1	M: 60,7±0,6 F: 58,4±0,7	M: 486,1±8,5 F: 251,2±2,8
DAG+R	26,3±1,4	134,4±7,1	33,2±3,5	68,7	9,9±0,9	M: 6,2±0,1 F: 5,7±0,1	M: 61,2±1,5 F: 58,3±1,5	M: 467,3±10,3 F: 246,1±2,5

La ingesta de Resveratrol asociada a una dieta desfavorable durante la gestación y la lactancia podría ejercer un efecto modulador, y variable según la dieta, sobre algunos de los efectos metabólicos a largo plazo en la descendencia.

Genética

PP1/d2-006

LA ALTERACIÓN DE LA METILACIÓN PLACENTARIA EN LOS GENES SLC13A5, NKX6-1, ATG2B Y GRP120 SE ASOCIA AL CRECIMIENTO FETAL Y COMPOSICIÓN CORPORAL DEL RECIÉN NACIDO

M. Díaz Silva¹, Cristina García Beltrán², Giorgia Sebastian², Abel López-Bermejo³, Laura Almeida Toledo⁴, Lourdes Ibáñez Toda²

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, ⁽³⁾ Unidad de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. Girona Institute for Biomedical Research, Girona, Spain, ⁽⁴⁾ Unidad de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Antecedentes:

El crecimiento fetal y las patologías metabólicas del adulto podrían estar regulados por factores epigenéticos. Estudios previos muestran la asociación entre alteraciones en la metilación de ciertos genes placentarios con diabetes gestacional, preeclampsia y prematuridad. Sin embargo, todavía no se han esclarecido los mecanismos epigenéticos subyacentes al crecimiento fetal restringido en embarazos no complicados.

Objetivo:

Determinar la metilación global en placenta y sangre de cordón umbilical en recién nacidos con bajo peso y con peso adecuado para la edad gestacional para identificar nuevos genes candidatos del crecimiento fetal.

Diseño y pacientes:

Se recogieron placentas y sangre de cordón de embarazos a término (N=51), de recién nacidos con peso adecuado [AEG; entre -1.1 y 1.1 DE; N=30] o bajo para la edad gestacional [BPEG; <-2DE; N=21]. A los 15 días de vida se realizó estudio de la composición corporal por absorciometría de doble energía (DXA). El perfil de metilación en placenta se realizó mediante array de ADN (Agilent DNA Methylation array) diseñado para cuantificar la metilación de islas CpG situadas en los promotores génicos. Los resultados del array se validaron en 51 placentas mediante pirosecuenciación de bisulfito (BSP).

Resultados:

Los genes SLC13A5, NKX6-1 y ATG2B se encontraron hipermetilados en placenta ($P<0.0001$, $P=0.008$ y $P=0.02$, respectivamente) y en sangre de cordón ($P<0.0001$) en BPEG, mientras que GPR120 se halló hipometilado en placenta ($P=0.0006$) e hipermetilado en sangre de cordón ($P<0.0001$). El peso y la

longitud al nacimiento se asociaron negativamente con el grado de metilación de los cuatro genes ($P<0.007$). La adiponectina de alto peso molecular se asoció positivamente con ATG2B ($P=0.03$), e IGF-I y HOMA-IR negativamente con SLC13A5, NKX6-1 y GPR120 ($P<0.002$). La grasa total y abdominal presentaron una correlación negativa con la metilación de SLC13A5, NKX6-1 y ATG2B ($P<0.02$) y positiva con GPR120 ($P<0.007$).

Conclusión:

Diversos genes implicados en la regulación del metabolismo energético se encuentran diferencialmente metilados en placenta y sangre de cordón de niños BPEG, y se asocian con un menor peso al nacimiento y menor grasa total y abdominal a los 15 días de vida.

Suprarrenales

PP1/d2-007

FUNCIÓN ADRENAL MEDULAR Y CRISIS ADRENALES EN PACIENTES CON 21-OHD. ¿EXISTE ASOCIACIÓN?

M. Echevarría Fernández¹, P. BELLO GUTIERREZ¹, A. Huidobro fernandez², D. Rodriguez arnao³, B. Ezquieta zubicaray³, A. Rodriguez sanchez³

⁽¹⁾ Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, ⁽²⁾ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, ⁽³⁾ Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción:

Pacientes con las formas más graves de 21-OHD presentan, no sólo disfunción de la corteza suprarrenal, sino de la médula. En la práctica clínica se observa que algunos con las formas más graves presentan numerosas descompensaciones en respuesta a una situación de estrés a pesar de un adecuado tratamiento.

Material y métodos:

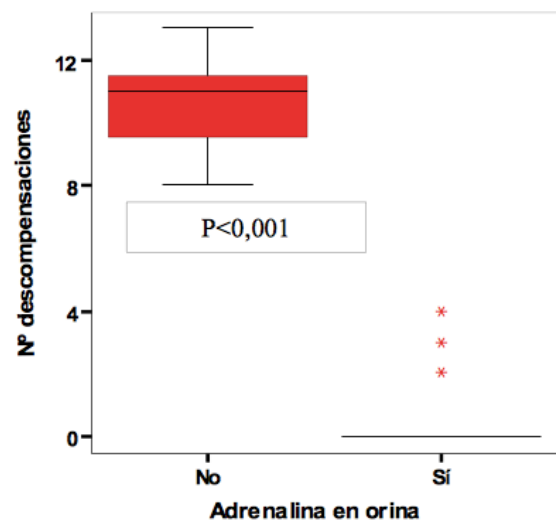
Estudiamos la función adrenal medular mediante la determinación de adrenalina en orina de 24 horas de 29 pacientes con la forma clásica de 21-OHD (8 niñas, 21 niños; edad media $8,31 \pm 6,41$ años; 21 pierde sal (PS) y 8 virilizante simple (VS)), y lo relacionamos con el número de crisis adrenales y con el genotipo. Se clasificó a los pacientes en 4 grupos en función de la actividad in vitro de CYP21A2.

Resultados:

11 niños PS presentaron valores “indetectables” de adrenalina en orina. El resto de niños PS y VS presentaron niveles de adrenalina en el rango de la normalidad.

14 de los 21 niños PS, presentaron episodios de descompensación (11 de ellos tuvieron >8 , mientras que los otros 3 tuvieron <4 crisis adrenales).

Los 11 niños con valores indetectables de adrenalina en orina son aquellos que tuvieron >8 descompensaciones (Fig 1.).



Quando se compararon niños PS con y sin déficit de adrenalina en orina, no se observaron diferencias en la dosis de hidrocortisona ($16,08 \pm 3,4$ vs $16,98 \pm 5,01$ mg/m²/día) ni de 9a-fluorhidrocortisona ($0,094 \pm 0,08$ vs. $0,087 \pm 0,11$ mg/día). Los valores de cortisol basal (0 (0-0) vs 2,08 (1,1-2-8; P=0,002) mcg/dl, androstendiona (0 (0-0,4) vs 2,6 (0-5,3) ng/ml p=0,01) y aldosterona (50 (50-50) vs 50 (50-244) pg/ml; P=0,008) son significativamente menores en pacientes con déficit de adrenalina que en aquellos sin déficit. No se observaron diferencias en los valores de 17-OHP, ACTH, ARP ni testosterona.

Los 11 niños con déficit de adrenalina presentan mutaciones con nula actividad enzimática (N=3) o son heterocigotos compuestos para mutaciones del intrón 2(N=8).

Conclusión:

La determinación de adrenalina en orina puede ser útil para predecir la gravedad clínica del 21-OHP: pacientes sin adrenalina en orina presentan más crisis adrenales que aquellos con adrenalina en orina.

Hipotálamo-Hipófisis

PP1/d2-008

SÍNDROME DE LA TRIADA HIPOTALÁMICA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UNA SERIE DE 23 CASOS

ME. Rueda Valencia, E González Ruiz de Leon, M Sanz Fernández, MD Rodríguez Sánchez, MD Rodríguez Arnao

Hospital Gregorio Marañón

Introducción:

El síndrome de la triada hipotalámica (TH) consiste en hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica e interrupción del tallo hipofisario. Realizamos un análisis descriptivo y retrospectivo de las características clínicas, analíticas y radiológicas de 23 casos diagnosticados en este nuestro centro en los últimos 20 años.

Resultados:

La mediana de edad al diagnóstico fue de 2.83 años (rango 0-15 años). El 52% fueron varones. Cuatro de los casos eran hermanos, de dos familias diferentes en las que no se encontraron alteraciones en los genes Prop-1 y Pit-1. Todos los pacientes nacieron tras embarazos a término: 65.21% parto eutócico, 26% cesárea, 8.7% instrumental. La talla baja fue el motivo de consulta más frecuente (69.5%), encontrándose el 95.6% de los casos por debajo de 2 DE con edad ósea generalmente retrasada. Tras un año de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rGH) a dosis de 0.025 mcg/kg/día, la ganancia media de talla fue de 11.03 cm. La prevalencia de deficiencias de hormona de crecimiento,

tirotropina, corticotropina y gonadotropinas fue de 100%, 39.13%, 34.78% y 26% respectivamente. Todos los pacientes estudiados tenían déficit de GH al diagnóstico. La mediana de edad de presentación de déficit de tirotropina fue de 7.41 años, y de gonadotropinas de 13.25. El 55% de los que tenían déficit de corticotropina la manifestaron en los primeros 3 meses de vida, el resto a una mediana de edad de 12.8 años. El 35% presentaron deficiencias de tres o más hormonas hipofisarias. Ningún paciente tuvo alteraciones en la función de la hipófisis posterior. El 21.7% de los pacientes presentaron, además, malformaciones de la línea media.

En conclusión, los datos obtenidos no difieren en gran medida con los descritos en la literatura. La talla baja es la causa de presentación inicial en todos los pacientes de esta serie, diagnosticados de TH. Es necesario realizar resonancia magnética en los pacientes con TH para posible diagnóstico de patología orgánica. En estos pacientes el posible hipopituitarismo múltiple debe ser controlado a lo largo de su evolución para iniciar otros tratamientos hormonales sustitutivos.

PÓSTERS SESIÓN
PÓSTERS POR TEMAS38 Congreso de la Sociedad Española
de Endocrinología Pediátrica

Córdoba, 27 - 29 de abril de 2016

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.359

Crecimiento**SP1/D2-009****MUTACIÓN EN HOMOCIGOSIS DE IGF1R***AB. Fontes Santiago¹, A. Campos Martorell², M. Fernandez Cancio², M. Clemente Leon², D. Yeste Fernandez², A. Carrascosa Lezcano²**(1) Hospital Universitario Vall d'Hebron - Endocrinología Pediátrica, (2) Hospital Universitario Vall d'Hebron - Barcelona***Introducción:**

El síndrome de resistencia a IGF1 (SR-IGF1) se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y postnatal, alteraciones en los niveles plasmáticos de IGF-1 y IGFBP3, microcefalia acompañada de rasgos dismórficos y déficit intelectual variable. SR-IGF1 está causado por anomalías o mutaciones que afectan al gen IGF1R (15q26.3), codificante del receptor de IGF1. En la literatura se han descrito mutaciones en heterocigosis en este gen pero sólo hay un caso publicado con una mutación en heterocigosis.

Caso clínico:

Niña de 23 meses que consulta por retraso de crecimiento. Como antecedentes familiares es fruto de una 3ª gestación de padres consanguíneos originarios de Pakistán. Talla materna 152.5 cm, Talla paterna 161.7 cm. Hermano de 4 años con talla normal. Antecedentes personales de RCIU grave y armónico iniciado a las 25 semanas de gestación. Nace a las 37 semanas con peso 1830g (-2.3 DE), Longitud 39.5 cm (-4.2 DE) y perímetro cefálico 27 cm (-6.6 DE). Al nacimiento se realiza despistaje de infección por CMV, ecografía transfontanelar y abdominal con resultado normal. En ecocardiografía presenta válvula pulmonar displásica sin estenosis.

Presenta alteración de los potenciales auditivos.

Actualmente tiene 2 años y presenta microcefalia, hipertelorismo, hipertrichosis y sordera neurosensorial. Talla: 71.5 cm (-5.2 DE). Peso: 7 kg (-0.67 DE). PC: 38 cm (-8.6 DE). Se ha realizado un despistaje de retraso crecimiento con analítica sanguínea donde destaca GH 24.6 ng/mL, IGF1 538.6 ng/mL, IGFBP3 5.19 mg/L. En la serie esquelética no se observan hallazgos destacables.

Debido a los hallazgos de microcefalia, sordera, RCIU y aumento de los niveles plasmáticos de IGF1 se pensó en buscar una posible alteración en los genes IGF1R e IGF1. Se ha hallado una mutación en homocigosis en el receptor de IGF-1 (Ala 578THR, c.1732), no descrito anteriormente. Se realizará estudio funcional. La paciente está pendiente de iniciar tratamiento con GH.

Conclusiones:

Se discute el caso clínico en el que se ha encontrado una mutación en homocigosis en el gen del receptor de IGF-1 no descrita anteriormente. La microcefalia, la sordera, los niveles elevados de IGF1 y el antecedente de RCIU grave fueron la pista del diagnóstico.

SP1/D2-010**MONITORIZACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO. ¿NOS APORTAN ALGO LOS NUEVOS DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS?***K. Schmitz¹, J. J. Alcón Saez², S. C. Daza Aguilar², C. P. García Blanes²**(¹) Consorcio Hospital General Universitario de Valencia/ Servicio de Pediatría, (²) Consorcio Hospital General Universitario de Valencia*

Introducción:

La falta de adherencia terapéutica constituye un importante problema médico, suponiendo la primera razón de beneficio clínico subóptimo en cualquier enfermedad crónica. La mala adherencia en niños con tratamiento con GH es frecuente y puede suponer una menor velocidad de crecimiento. Dado que existen malos respondedores "per se", poder eliminar la variable de mala adherencia, podría mejorar el control clínico y las decisiones terapéuticas. La aparición de nuevos dispositivos electrónicos que miden la adherencia facilita su control, pero ¿son realmente útiles en la práctica clínica?

Material y métodos:

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico. Se incluyen 61 pacientes en tratamiento con GH biosintética con diferentes dispositivos. Éstos se separan en 3 grupos: "tradicionales" "electrónicos retrospectivos" y "electrónicos activos". Se recoge la adherencia referida (mediante pregunta directa) y/o medida electrónicamente durante el primer año de tratamiento clasificándola en 4 subgrupos: Excelente: (0-2 fallos/año), buena (<1 fallo/mes), mejorable (<1 fallo/semana), mala (>1 fallo/semana).

Se analizan variables clínicas y analíticas y su relación con la adherencia terapéutica. Se compara adherencia referida y real, en los dispositivos que lo permiten.

Resultados:

La adherencia referida dispositivos tradicionales es buena o excelente en 26/27 niños. Ningún paciente reconoció mal cumplimiento. El dispositivo electrónico retrospectivo muestra una adherencia "real" media del 94%. En 14/24 niños es buena o excelente y 3/24 mala. Existe una discordancia entre la adherencia referida y la real en 33% de los pacientes. La adherencia en los pacientes con el dispositivo electrónico activo es del 99% siendo excelente en 6/10, buena en 3 casos y mejorable sólo en 1/10.

No se observan diferencias analizando por sexo, diagnóstico, edad o talla. La VC a los 12 meses fue inferior en pacientes con mal cumplimiento. La IGF1 a los 12 meses, no permitió discriminar a malos cumplidores.

Conclusiones:

- 1.- La adherencia al tratamiento durante el primer año es en general buena, aunque los pacientes tienden a infraestimar el incumplimiento.
- 2.- Los dispositivos "proactivos" parecen mejorar el cumplimiento terapéutico, aunque haría falta un mayor tamaño muestral y estudios prospectivos de mayor duración para comprobar estos resultados.
- 3.- La mala adherencia se refleja en una disminución de la VC.

Diabetes

SP1/D2-011

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ISCI EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

MM. Romero Pérez, JA. Bermúdez de la Vega

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Objetivos:

Analizar las características epidemiológicas de los niños que reciben tratamiento con ISCI y evaluar su eficacia y el impacto de la consulta de Telemedicina.

Pacientes y Métodos:

Estudio observacional, longitudinal prospectivo de los pacientes tratados con ISCI entre 2013 y 2015. Analizamos indicación, uso de Telemedicina, HbA1c del año previo y parámetros de control metabólico y variabilidad glucémica al inicio, 3, 6 y 12 meses: HbA1c, glucemia media (GM), desviación estándar (DE), porcentaje de hipoglucemias e hiperglucemias, relación GM/DE (adecuada >2), dosis de insulina, número de controles diarios.

Resultados:

Se instaura el tratamiento en 20 pacientes, edad media 10.01 +/- 3.5 años y tiempo de evolución de la enfermedad 4.23 +/- 2.12 años. Todos se incluyeron en un programa de formación y seguimiento y se les ofreció la consulta de Telemedicina. Las indicaciones fueron hipoglucemias (55%), inestabilidad glucémica (30%), mal control metabólico (30%) y fenómeno del alba (10%), la mayoría cumplían más de una indicación. La HbA1c media del año previo fue de 7.25 +/- 0.68%, a los 6 meses 6.83 +/- 0.47% y al año 6.80 +/- 0.45%, mejorando significativamente. La relación GM/DS media al inicio fue de 2.09, a los 6 meses 2.25 y al año 2.17, sin diferencias significativas. El porcentaje de hipoglucemias medio al inicio fue de 11.9% y al año de 8.6% (p 0.001) y el de hiperglucemias de 33.4% inicialmente y 31.9% al año. La dosis de insulina requerida fue menor con ISCI (0.95 U/kg/día) que con múltiples dosis (1.14 U/kg/día) (p 0.037). El número de controles capilares diarios al año de la terapia (8.82) es significativamente superior al previo (6.8). El 80% de los pacientes hicieron uso de la consulta de Telemedicina, siendo mejor su HbA1c, aunque sin diferencias significativas. El 100% se mostraron satisfechos con la terapia y la posibilidad de Telemedicina y en todos los casos el tratamiento se mantuvo una vez instaurado.

Conclusiones:

La terapia ISCI ha demostrado su eficacia, tanto por el descenso de la HbA1c, como por la menor variabilidad glucémica.

La consulta de Telemedicina se muestra como herramienta eficaz en el control y ha sido valorada positivamente por los pacientes.

SP1/D2-012

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ISCI EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

M.Murillo¹, L.Rajmi², J.Bel Comós³, J. Pérez⁴, R.Corripio⁴, G.Carreras⁵, X. Herrero⁶, JM. Mengibar⁶, D. Rodríguez-Arjona², U. Ravens-Siebert⁷, H. Raat⁸

⁽¹⁾Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, ⁽²⁾ AQUAS (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitària de Catalunya). IMIM (Hospital del Mar Institute of Medical Research), Barcelona. Centro de Investigación Epidemiológica en Red (CIBERESP), ⁽³⁾ Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Badalona, ⁽⁴⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Corporació Sanitària Parc Taulí, Hospital de Sabadell. Sabadell, ⁽⁵⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Pau. Barcelona, ⁽⁶⁾ Servicio de Pediatría. Corporació de Salut del Maresme i la Selva. Barcelona, ⁽⁷⁾ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatics, University Medical Center Hamburg- Eppendorf, ⁽⁸⁾ Department of Public Health, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam.

Objetivo:

Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante cuestionarios vía internet en una cohorte de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1) y sus factores asociados.

Métodos:

Se realizó un estudio descriptivo de 136 pacientes con DM1 en 5 hospitales (72 niñas, edad media de 13,4 años y rango 8-19 años). Los criterios de inclusión fueron más de 6 meses de evolución, más de 8 años de edad y ausencia de problemas cognitivos. Se recogieron variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel de educación de la familia, origen y tipo de familia) y clínicas (tipo de terapia con insulina, uso de calculador de bolo, duración de la enfermedad, adherencia al tratamiento, descompensaciones, índice de masa corporal y HbA1c). Se evaluó la CVRS mediante los índices EuroQol-5D (EQ-5D-Y) y KIDSCREEN con sus cinco dimensiones, recogidos a través de internet, y el estado de salud mental mediante el cuestionario SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire). Se compararon las puntuaciones de CVRS con las diferentes variables (T de Student, U de Mann-Withney o ANOVA), su asociación (correlación de Spearman) y la influen-

cia de los factores asociados a la CVRS (regresión lineal múltiple).

Resultados:

Las puntuaciones medias de la dimensión del bienestar físico fueron inferiores (peores) que la media europea (<50) y sobre todo en las niñas, en los mayores (> 11 años), los procedentes de familias monoparentales y aquellos con baja adherencia. Los niños mayores y los pacientes con mal control metabólico (HbA1c > 7,5%) mostraron peores puntuaciones en el índice KIDSCREEN-10. Se observaron resultados similares con el índice eEQ-5D-Y. La CVRS mostró una correlación negativa con la edad, la HbA1c y la salud mental. El análisis multivariante mostró que la edad, las familias monoparentales, la adherencia al tratamiento y la salud mental fueron los factores más influyentes (ver tabla).

Table. Multiple linear regression models of the KIDSCREEN-27, KIDSCREEN-10 Index and Visual analogue Scale (VAS)

	Physical well-being B (SE)	Psychological well-being B (SE)	Parents relationship B (SE)	Peers B (SE)	School B (SE)	KIDSCREEN-10 B (SE)	VAS B (SE)
Sociodemographics							
Sex (boys)	-	-	-	-	-4.46 (1.52)**	-	-
Age	-	-	0.21 (0.08)**	-	-	-0.93 (0.25)**	-
Type of family (monoparental)	-5.2 (2.03)*	-	-	-	-	-15.2 (4.05)**	-
Level of education (primary school)	-	-	-	-	-	-	-
Second school	-	-	-	-	-	-	-
Univ. degree	-	-	-	-	-	-	-
Origin (immigrant)	-	-	-	-	-	-	-
Clinical variables							
HbA1c	-	-	-	-	-	-	-
Adherence (high)	4.34 (1.48)**	3.84 (1.41)*	-	-	-	-	-
Mental health (SDQ)	-	-0.96 (0.13)**	-0.46 (0.12)**	-0.71 (0.13)**	-0.63 (0.14)**	-0.7 (0.11)**	-0.62 (0.22)*
Time with diagnosis (>5y)	-	-	-	-	-	-	-
HbA1c (<7.6)	-	-	-	-	-	-	-
Interaction terms							
Age x type of family	-	-	-	-	-	1.02 (0.26)**	-
Adjusted R ²	0.15	0.29	0.12	0.17	0.16	0.30	0.08

VAS: Visual analogue scale; B: beta coefficient; SE: Standard error; BMI: body mass index; SDQ: Strengths and difficulties questionnaire (total difficulties score). Reference category: girls, biparental family, primary family education level, native origin, HbA1c <7.6, no hyperglycemia, time from diagnosis >5 years; adherence: low.

*Statistically significant at 0.05 level; **Statistically significant at 0.01 level.

Conclusiones:

Los pacientes diabéticos presentan una CVRS similar a la población sana de la misma edad con peor sensación de bienestar físico. El estudio muestra algunos factores que deben tenerse en cuenta para mejorar la CVRS y también la factibilidad de utilizar internet para recopilar esta información en la práctica clínica.

Metabolismo y Nutrición

SP1/D2-013

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

C.Ontoria Bentancort, MF Cabrera Guedes, M Murray Hurtado, C Marichal Hernández, MT Rodrigo Bello, JP González Díaz

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna

La obesidad y sus comorbilidades, son un importante problema de salud infantil. El estudio ecográfico precoz del grosor de la íntima media (GIM) carotídea, puede jugar un papel importante en su evaluación.

Objetivos:

Conocer los factores de riesgo cardiovascular presentes en pacientes obesos y su GIM carotídeo.

Sujetos y métodos:

Estudio descriptivo prospectivo de 70 niños de ambos sexos, de entre 6 y 14 años con obesidad (IMC>+2 DE). Se recogieron antecedentes personales y familiares, exploración física, y parámetros analíticos. Se realizó sobrecarga oral de glucosa a todos los pacientes, así como ecografía carotídea (GIM) y abdominal (esteatosis hepática). Definimos síndrome metabólico según criterios de la International Diabetes Federation para población pediátrica.

Resultados:

Encontramos en progenitores, una importante carga de factores de riesgo cardiovascular. Todos los sujetos presentaron obesidad central (perímetro de cintura > p90). Un 31,4% tenía HTA y el 67,1% dislipemia, principalmente HDL-c < 40 mg/dl (30%). No detectamos diabetes mellitus, pero sí alteración de la tolerancia a la glucosa en 4 pacientes. El 50% mostró un HOMA \geq 3. La prevalencia de síndrome metabólico fue del 16,4% (36,7% si incluimos la resistencia insulínica en su definición). Detectamos insuficiencia y deficiencia de vitamina D en un 40% y 17,1%, respectivamente. Un 50,7% de ecografías mostraron esteatosis hepática. El GIM medio fue 0,45 mm (0,2-0,6 mm).

Los sujetos con insulín-resistencia, tenían concentraciones mayores de ácido úrico y menores de HDL-c. Aquellos con síndrome metabólico, presentaron mayor peso al nacer, HOMA y ácido úrico. El IMC y el perímetro de cintura, mostraron una correlación positiva y fuerte con la obesidad parental, insulín-resistencia y síndrome metabólico. El GIM fue significativamente superior en sujetos con IMC y perímetro de cintura mayores, resistencia insulínica, y nacidos grandes para edad gestacional.

Conclusiones:

- Encontramos un alto porcentaje de comorbilidades a edades tempranas, como dislipemia, HTA, insulín-resistencia y síndrome metabólico.
- El perímetro de cintura parece relacionarse con la presencia de resistencia insulínica y con el GIM carotídea.
- Se precisan investigaciones más amplias, prospectivas, que ayuden a establecer los factores de riesgo cardiovascular presentes en sujetos obesos para predecir su evolución, y establecer medidas preventivas.

SP1/D2-014

ESTEATOSIS HEPÁTICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y NIÑAS CON SOBREPESO; RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO EFIGRO

I. Diez Lopez¹, A. Sarasua Miranda¹, M. Medrano², L. Arenaza², B. Rodríguez-Vigil³, I. Tobalina⁴, E. Larrarte⁷, J. Pérez-Asenjo⁸, I. Labayen^{2,6}

⁽¹⁾ H. Universitario Araba - OSI Araba - Endocrinología infanto juvenil – UPV, ⁽²⁾ Nutrition, Exercise and Health Research group, Elikadura, Ariketa Fisikoa eta Osasuna, ELIKOS group, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, ⁽³⁾ Servicio de Resonancia Magnética, Osatek, Hospital Universitario de Álava, Vitoria-Gasteiz, ⁽⁴⁾ Servicio de Medicina Nuclear, Organización Sanitaria Integrada (OSI) Álava, Vitoria-Gasteiz, ⁽⁵⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Álava, Vitoria-Gasteiz, ⁽⁶⁾ Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz ⁽⁷⁾ de Salud y Calidad de Vida, Tecnalia, Vitoria-Gasteiz ⁽⁸⁾ Servicio de Cardiología, Igualeatorio Médico Quirúrgico (IMQ), Vitoria-Gasteiz.

Introducción:

La acumulación de grasa en el hígado es una complicación grave de la obesidad en la infancia que parece asociarse con el riesgo cardiometabólico.

Objetivo:

Examinar la asociación entre la acumulación de grasa en el hígado y los factores de riesgo cardiovascular en niños y niñas con sobrepeso.

Material y Métodos:

En el estudio participaron 68 niños/as (51,4% niñas) con sobrepeso u obesidad (definido de acuerdo con los criterios de clasificación de la Federación Internacional de la Obesidad, IOTF) de entre 9 y 11 años de Vitoria-Gasteiz. Se midieron la grasa hepática (resonancia magnética nuclear), la grasa total y abdominal (absorciometría dual de rayos-X), la presión arterial y las concentraciones sanguíneas en ayunas de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol-HDL y LDL, triglicéridos, alanina transaminasa (ALT), gamma-glutamyl transpeptidasa (gamma-GT), aspartato transaminasa (AST) y ácido úrico.

Resultados:

Un total de 16 niños/as (23,5%) presentaban esteatosis hepática (>4,85% de grasa en hígado). No se encontraron diferencias significativas en el índice de masa corporal, el porcentaje de obesidad, y los niveles de glucosa, colesterol total, HDL y LDL entre los niños con y sin esteatosis hepática. Sin embargo, el porcentaje de grasa total y abdominal (P<0,05), la presión arterial sistólica (P=0,042) y diastólica (P=0,003) las concentraciones de insulina (P<0,05), triglicéridos (P=0,024), ácido úrico (P=0,030), ALT (P=0,024) y gamma-GT (P<0,001) eran significativamente más elevados y el índice de AST/ALT más bajo (P<0,001), en los niños/as con esteatosis hepática. El porcentaje de grasa hepática mostró asociaciones significativas con la grasa total (B=0,24; P=0,048) y abdominal (B=0,26; P=0,025) y con los niveles de insulina plasmática (B=0,24; P=0,041) independientemente de la edad y el sexo.

Tabla 1. Diferencias en la composición corporal y los factores de riesgo cardiovascular en niños y niñas de entre 9 y 11 años con sobrepeso con (>4,85% grasa hepática) y sin esteatosis hepática no-alcohólica

	Control (N=52)	Esteatosis hepática (n=16)	P
Edad (años)	10,4 (1,0)	10,4 (0,9)	0,822
Niñas (N, %)	28, 53,8	7, 43,8	0,480
IMC (kg/m ²)	25,3 (3,2)	26,7 (4,1)	0,252
Sobrepeso/Obesidad I/Obesidad II	21, 27, 4	3, 10, 2	0,329
Grasa total (%)	39,7 (4,8)	42,5 (4,6)	0,046
Índice de masa grasa (kg/m ²)	10,1 (2,3)	11,3 (2,9)	0,089
Masa libre de grasa (kg)	30,5 (5,1)	32,2 (5,1)	0,270
Grasa abdominal R1 (g)	1569 (607)	2087 (859)	0,036
Grasa abdominal R2 (g)	2041 (793)	2653 (1030)	0,041
Grasa abdominal R3 (g)	2545 (1038)	4422 (5026)	0,014
Grasa hepática (%)	2,9 (1,0)	10,4 (6,7)	<0,001
Presión sistólica (mm Hg)	96,5 (12,1)	103,1 (2,8)	0,042
Presión diastólica (mm Hg)	62,7 (5,8)	68,6 (9,0)	0,003
Glucosa (mg/dL)	86 (5)	86 (6)	0,749
Insulina (μU/mL)	11 (3)	15 (5)	0,033
Acido úrico (mg/dL)	4,5 (0,7)	5,2 (1,1)	0,030
Colesterol total (mg/dL)	168 (29)	181 (32)	0,165
Colesterol-HDL (mg/dL)	51 (10)	50 (14)	0,712
Colesterol-LDL (mg/dL)	102 (25)	110 (27)	0,300
Triglicéridos (mg/dL)	74 (31)	104 (52)	0,043
ALT (U/L)	18 (6)	29 (16)	0,024
Gamma-GT (U/L)	16 (4)	22 (5)	<0,001
AST/ALT	1,342 (0,282)	0,950 (0,302)	<0,001

Conclusión:

Los niños y niñas con sobrepeso y esteatosis hepática tienen un mayor riesgo cardiometabólico que los que teniendo sobrepeso u obesidad no presentan una excesiva acumulación de grasa en el hígado. El porcentaje de grasa en el hígado se asocia con la adiposidad total y abdominal y con la resistencia a la insulina.

Genética**SP1/D2-015****USO DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EDAD PEDIÁTRICA**

I. Martínez de LaPiscina¹, N. Portillo Najera¹, G. Perez de Nanclares Leal¹, M. Chueca Guindulain², M. Clemente Leon³, M. Oyarzabal Irigoyen², I. Rica Echevarria¹, L. Castaño Gonzalez¹

⁽¹⁾ Investigación en Genética y Control de Diabetes y Enfermedades Endocrinas. Instituto de investigación Sanitaria BioCruces, UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo, ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron.

Introducción:

La mayoría de los casos de adenomas hipofisarios son esporádicos, pero su presentación puede ser familiar dentro de síndromes como MEN, complejo de Carney (CNC) o McCune Albright. Se ha identificado la asociación de adenomas hipofisarios a alteraciones genéticas y epigenéticas incluyendo mutaciones somáticas en el gen GNAS (McCune Albright) y mutaciones en línea germinal en MEN1 (MEN1), CDKN1B (MEN4) o PRKAR1A (CNC). Asimismo, se han identificado mutaciones en el gen AIP en familias con adenomas hipofisarios aislados

(FIPA) o somatotropinomas esporádicos de inicio pediátrico. Finalmente, mutaciones en SDH se asocian a formas familiares de prolactinomas, tumores no secretores o gigantismo, y en DICER1 pueden causar tumores productores de ACTH en edad pediátrica.

Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) permiten el diagnóstico de enfermedades con heterogeneidad génica mediante el análisis simultáneo de todos los genes implicados en un mismo ensayo.

Objetivo:

Caracterizar pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de adenoma hipofisario mediante el empleo de NGS, utilizando un panel de genes.

Pacientes y métodos:

Estudio molecular de 2 pacientes no relacionados con diagnóstico de adenoma hipofisario en edad pediátrica, mediante NGS. Los resultados se han confirmado por secuenciación Sanger.

Resultados:

Se ha identificado la mutación c.811C>T; p.Arg271Trp en heterocigosis en el gen AIP en los dos pacientes. Desde el punto de vista clínico:

- El primer paciente fue diagnosticado a los 14 años por talla alta (4 SDS), IGF-I elevada (>P97), hipersecreción de GH y macroadenoma hipofisario objetivado en RMN cerebral.
- El segundo paciente se diagnosticó a los 10,3 años por clínica local (cefalea y afectación visual), crecimiento de partes acras y talla alta (2,5 SDS). Se objetivó hipersecreción de GH, IGF-1 elevada (>P97) y macroadenoma hipofisario en la RMN cerebral.

Las madres de ambos pacientes portan la misma alteración genética pero no muestran signos ni síntomas clínicos de la patología.

Conclusiones:

- La mutación p.Arg271Trp se encuentra entre las más frecuentes del gen AIP en casos esporádicos de gigantismo.
- El uso de nuevas tecnologías moleculares en el diagnóstico reduce costes y acelera el diagnóstico en estudios de gran número de genes o muestras.

Suprarrenales**SP1/D2-016****INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA: REVISIÓN DE LAS FORMAS ADQUIRIDAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

A. Herrero García, S. León Cariñena, C. Mingo Alemany, B. Cremades Romero, R. Rosenova Ivanova, F. Moreno Macián

Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Introducción:

La insuficiencia suprarrenal primaria adquirida (ISPA) es una entidad poco frecuente que cursa con sintomatología inespecífica, en ocasiones grave y exige un alto índice de sospecha. La etiología y edad de debut son variables, pero es prioritario reconocer las características clínicas comunes puesto que el abordaje terapéutico precoz es vital para estos pacientes.

Material y métodos:

Estudio descriptivo de 9 pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria adquirida diagnosticadas entre 2008 y 2015 en un hospital terciario. La recogida de datos incluye sexo, edad y clínica al debut, pruebas complementarias, etiología, comorbilidad endocrinológica y tratamiento. El objetivo es valorar la variabilidad de las formas de presentación y manejo de la enfermedad.

Resultados:

La mediana de edad de debut de la ISPA en nuestra muestra fue de 6.3 años (rango 0-13 años), siendo más frecuente en mujeres que en hombres (1.2: 1). En todos los casos las cifras analíticas de ACTH y cortisol confirmaron el diagnóstico. La alteración del eje renina-aldosterona se objetivó en el 88% de los pacientes. La alteración hidroelectrolítica más frecuente en los pacientes con crisis adrenal fue la hiponatremia (100%), sólo un 25% presentó hiperpotasemia y en un caso se objetivó hipoglucemia (tabla). En uno de los pacientes el test de ACTH confirmó la cronicidad de la insuficiencia adrenal.

Sexo	Edad	Clínica	Pruebas complementarias	Test ACTH	Etiología	Comorbilidad	Tratamiento
♀	6 meses	Shock séptico (meningitis) Púrpura Necrosis piel	ACTH 342 pg/mL Cortisol 2,29 µg/mL	NO	Síndrome Waterhouse-Friderichsen	No	GC
♀	4 días	Crisis adrenal	ACTH 219 pg/mL Cortisol 11 µg/mL Renina total 123 pg/mL Sodio 129 mEq/L Potasio 8.4 mEq/L	SI	Hemorragia suprarrenal bilateral	No	GC MC NaCl
♂	6 años	Fase preclínica	ACTH 203 pg/mL Cortisol 9.7 µg/mL Aldosterona <11 pg/mL Activ. Renina >37 ng/mL/h Sodio 129 mEq/L	NO	Tratamiento con Mitotane por carcinoma suprarrenal	Pubertad precoz mixta Hipotiroidismo central secundario a Mitotane	GC MC
♂	6 años	Fase preclínica	No contributivo	NO	Suprarrenalectomía bilateral por Enfermedad Nodular Pigmentaria	Tumor células Leydig vs. Hiperplasia restos adrenales testiculares	GC MC
♀	1 año	Crisis adrenal (gastroenteritis aguda)	ACTH >1200 pg/mL Cortisol <1 µg/mL Renina total 480 pg/mL Sodio 117 mEq/L	NO	Idiopática (Anticuerpos -) (Genética -)	No	GC MC
♀	13 años	Crisis adrenal (neumonía) Pigmentación	ACTH 1200 pg/mL Cortisol 4,29 µg/mL Aldosterona 7.2 pg/mL Sodio 115 mEq/L Glucosa 45 mg/dL	NO	Autoimmune (Anticuerpos +)	Ooforitis autoimmune	GC MC
♀	7 años	Pigmentación Vitiligo	ACTH 1057 pg/mL Cortisol 6,29 µg/mL Aldosterona 77 pg/mL Renina total 90.5 pg/mL	NO	Autoimmune (Anticuerpos +)		GC MC
♂	11 años	Fase preclínica (madre fallecida por enfermedad de Addison)	ACTH 304 pg/mL Cortisol 12 µg/mL Aldosterona 215 pg/mL Renina total 91.4 pg/mL	NO	Autoimmune (Anticuerpos +)	Diabetes Mellitus tipo 1 (Síndrome Pluriglandular Autoimmune tipo 2)	GC MC
♂	13 años	Pigmentación Pérdida peso Astenia	ACTH 1215 pg/mL Cortisol 1,18 µg/mL Aldosterona 23,1 pg/mL Renina total 265 pg/mL	NO	Autoimmune (Anticuerpos +)	No	GC MC

La causa más frecuente fue la autoinmune (44%), siendo la segunda en frecuencia la iatrogénica (22%). Existe un caso sin diagnóstico etiológico. El 44% presentaron comorbilidad endocrinológica asociada. El tratamiento sustitutivo con glucocorti-

coides (GC) se administró en el 100% de los casos, asociándose mineralcorticoides (MC) en el 88% y suplementos de cloruro sódico (NaCl) en uno de los casos.

Conclusiones:

La insuficiencia suprarrenal primaria adquirida puede producirse por múltiples etiologías en la edad pediátrica. La causa más frecuente de ISPA en nuestro estudio es la adrenitis autoinmune, lo cual coincide con lo descrito en la literatura. Todos nuestros pacientes presentaron déficit de glucocorticoides y mineralcorticoides, excepto uno que presentó déficit de glucocorticoides aislado. Es imprescindible el diagnóstico precoz y el estudio etiológico de la ISPA para el correcto manejo de esta enfermedad.

Gónadas

SP1/D2-017

DISFUNCIÓN TESTICULAR EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

A.Herrero García, C. Mingo Alemany, S. León Carriñena, J.M. Fernández Navarro, M.M. Andrés Moreno, F. Moreno Macián

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Introducción:

La disfunción testicular y la infertilidad son secuelas endocrinológicas a largo plazo en pacientes con cáncer sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El esquema de acondicionamiento en el TPH incluye irradiación corporal total (ICT) y quimioterapia potencialmente gonadotóxica. La disfunción testicular se define por una FSH superior a 10 mU/mL y un volumen testicular (VT) adulto inferior a 15cc.

Material y métodos:

Estudio descriptivo de varones con patología oncológica sometidos a TPH entre 2004 y 2014 en un hospital terciario, con seguimiento en consultas externas de endocrinología pediátrica.

El objetivo es valorar talla final, volumen testicular final, valores máximos de FSH/LH y testosterona, y espermatogénesis en edad adulta.

Se describen las principales variables estudiadas como media y desviación estándar (DS).

Resultados:

Desde 2004 a 2014 se realizaron 215 TPH en niños por patología oncológica. Fallecieron 77 pacientes. 75 pacientes fueron derivados a consulta de endocrinología pediátrica (50 varones, 25 mujeres). De los 50 varones se han estudiado 23 pacientes que han completado el desarrollo puberal y alcan-

zando talla final. Describimos sus principales características:

Enfermedad de base: 15 LLA, 8 LMA. Edad al TPH 10.34 años (DS 3.02). Tipo TPH: 13 autólogos, 10 alogénicos (7 emparentados, 3 no emparentados). Edad inicio de pubertad 13,13 años (DS 1.22).

Acondicionamientos utilizados: 15 ICT (asociando 1 radioterapia craneal, 3 radioterapia testicular), 9 Busulfán, 5 Melfalán, 20 Ciclofosfamida.

4 pacientes asocian otras secuelas endocrinológicas: 1 hipotiroidismo primario, 3 déficit de hormona de crecimiento. Los 4 recibieron tratamiento hormonal sustitutivo.

5 pacientes recibieron tratamiento coadyuvante con testosterona exógena.

Encontramos disfunción testicular en el 87% de los pacientes, observando menor volumen testicular, FSH más elevada y talla final (TF) inferior a su talla diana (TD) en los pacientes que recibieron ICT (tabla). No se encuentran estas diferencias respecto al uso de los distintos quimioterápicos.

Se ha realizado espermiograma en 8 pacientes, en 7 el resultado es azoospermia, en 1 oligoasteno-
zoospermia.

	No ICT (n=8)	ICT (n=15)
VT final	16.56 (DS 0.86)	9.66 (DS 0.73)
FSH máxima	11.65 mIU/mL (DS 0.63)	20.28 mIU/mL (DS 1.13)
Testosterona máxima	5.97 ng/mL (DS 0.92)	5.11 ng/mL (DS 0.88)
Z score talla final	-0.61 (DS 0.18)	-0.99 (DS 0.67)
Z score talla diana	-0.60 (DS 0.84)	-0.27 (DS 0.15)
Diferencia Z score (TD-F)	0,016	0,726

Conclusiones:

Confirmamos en nuestra serie la elevada gonadotoxicidad masculina tras los acondicionamientos utilizados en el TPH, especialmente en los pacientes que reciben ICT. Los espermiogramas realizados son compatibles con infertilidad en la edad adulta.

Misceláneas

SP1/D2-018

INTERCONSULTAS NO PRESENCIALES EN ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL: UNA NUEVA HERRAMIENTA

G. Grau Bolado¹, N.E. Portillo Nájera², A. Rodríguez Estévez², A. Vela Desojo², I. Astigarraga Aguirre³, I. Rica Etxebarria²

(¹) Hospital Universitario Cruces, (²) Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. Plaza de Cruces S.N. Barakaldo, (³) Jefa del Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Plaza de Cruces S.N. Barakaldo

Introducción:

Las nuevas tecnologías abren perspectivas prometedoras en la interrelación del pediatra de atención primaria (PAP) y el pediatra hospitalario (PH). En 2014 con una historia clínica electrónica única y compartida se implantó en nuestro hospital un sistema de interconsultas no presenciales (ICNP) entre los PAP y los PH. Simultáneamente se consensuaron cuatro protocolos de derivación en endocrinología pediátrica: talla baja, hiperlipidemias, hipotiroidismo y obesidad.

Objetivos:

Valorar la eficacia de la ICNP implantada en nuestra sección. Describir las ICNP y su adecuación a los protocolos establecidos.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de las ICNP remitidas a nuestra sección en el 2015. Se diferenciaron entre ICNP dirigidas a un consultor (n=14) y generales (n=108). Se valoró la adecuación de las generales según patología y/o según protocolos. Se consideraron completas aquellas que incluían datos y pruebas complementarias suficientes.

Resultados:

La necesidad o no de derivación fue el motivo más frecuente de consulta (73%). La temática fue: pubertad 43,5%, talla 28%, tiroides 14%, lípidos 4%, otros 10,5%. Sólo un 51% se adaptaron a los protocolos. La mitad del global fueron consideradas completas proporción que llegó al 88% en las que se planteaban sobre temáticas previamente protocolizadas. La falta de datos clínicos determinó en el 46% que la ICNP fuera incorrecta. El porcentaje global de derivación posterior fue de un 56%.

A continuación se muestran las principales diferencias según adecuación y patología:

Tabla: Grau_ICNP.docx

Comentarios:

- Existe un beneficio en protocolizar con primaria para adecuar las derivaciones y facilitar la colaboración y continuidad asistencial.
- Las ICNP contribuyen a resolver dudas y pueden evitar desplazamientos innecesarios a algunos pacientes y familias.
- Posiblemente la ICNP ha contribuido a disminuir el número de primeras consultas (el 46% de las ICNP correctamente planteadas no precisaron derivación).

	Global	Adaptadas a protocolo	Completas	Variantes pubertad	Talla baja	Tiroides
n	108	25/49	54	47	30	15
Sexo paciente (% niñas)	82	76	79	85	77	80
Edad paciente (media±DE)	7,6±3,9	9,2±3,4	8,5±3,6	7,8±2,9	8,1±4,2	6,8±4,8
Adaptadas (%)	-	-	81,5	-	53	53
Completas (%)	50	88	-	44	60	47
Derivación (%)	56	68	54	55	63	53
Realización analítica (%)	48	52	42	36	40	93
Indicación analítica (%)	40	68	50	32	47	67
Realización edad ósea (%)	56,5	64	65	75	87	0
Indicación edad ósea (%)	64,8	64	65	89	93	0

SP1/D2-019

DISFORIA DE GÉNERO: ESTUDIO DESCRIPTIVO INICIAL EN UNA UNIDAD RECIENTE

J. Guerrero Fernández, C. Mora Palma, A. Perea Gutiérrez, L. Salamanca Fresno, A.C. Barreda Bonis, I. González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción.

La identidad de género cruzada o transexualidad durante la infancia/adolescencia representa una condición compleja que suele acabar en disforia(DG).

No existen estudios válidos sobre su prevalencia, pues su persistencia en niños durante esta época disminuye, mientras que se suele mantener toda la vida si continúa hasta la adolescencia.

La detección precoz y el tratamiento integral son fundamentales dado que mejoran la calidad de vida y disminuyen la comorbilidad mental ligada a la DG.

Resultados.

Se describen veinte pacientes (rango de edad 6-16,2 años) con DG, seguidos en el servicio de Endocrinología de un hospital de tercer nivel en el último año y medio. El 61% son varones biológicos (grupo MtF) y el 39% mujeres biológicas (grupo FtM).

La DG, en nuestra casuística, está presente desde la infancia precoz en el 90%; no pudiendo establecerse grado de persistencia por el corto tiempo de seguimiento transcurrido. La edad media de transición completa es de 10 años; el 50% la realiza antes de la pubertad. Previo a este periodo, tres cambiaron de colegio, uno sufrió bullying escolar y otro presentó intento autolítico.

El 60% ha modificado la identidad sanitaria, el DNI únicamente el 20%. El 50% tiene deseo manifiesto de cirugía.

El cariotipo es normal en todos. En la analítica inicial se observó en un caso aplasia medular, otro hiperandrogenismo ovárico y otro tratado de pubertad precoz central idiopática.

Catorce reciben actualmente tratamiento con análogos GnRH, iniciado en cuatro pacientes en estadio Tanner II y en el resto en estadio Tanner IV-V (rango de edad de inicio del tratamiento 10,1-16,2 años). Solo un caso presentó cefalea y astenia transitorios. Seis pacientes reciben terapia hormonal cruzada (4casos FtM, 2casos MtF), iniciada entre los 15 y 16,1 años. Ha transcurrido 6 meses desde el inicio del tratamiento, sin objetivarse efectos secundarios.

Conclusiones.

El manejo de la DG debe ser multidisciplinar, exigiéndose un diagnóstico correcto de DG por el especialista en salud mental y la aplicación de pro-

tolos terapéuticos bien estandarizados. Nuestro trabajo pretende mostrar únicamente los datos presentados en el momento del diagnóstico, no habiéndose encontrado diferencias con el resto de casuísticas.

SP1/D2-020

ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TUMORES CEREBRALES EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

N. Portillo Najera¹, U Gonzalez², R Rubio², A Vela De Sojo², I Astigarraga², I Rica Echevarria²

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Cruces. Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

Introducción:

La supervivencia de pacientes pediátricos con tumores cerebrales se estima en el 70% en países desarrollados. Las secuelas endocrinológicas pueden deberse a la propia enfermedad oncológica pero generalmente derivan del tratamiento recibido, y llegan a afectar al 20-50% de los pacientes a largo plazo, siendo necesario su seguimiento endocrinológico prolongado.

Objetivos:

Establecer la incidencia de complicaciones endocrinológicas y sus características, en un grupo de pacientes pediátricos diagnosticados de tumores cerebrales en el periodo 2005-20015 en un hospital terciario.

Pacientes y metodología:

Estudio retrospectivo de datos clínicos al diagnóstico de la enfermedad oncológica y en el seguimiento endocrinológico posterior. Hemos incluido variables antropométricas, tratamiento oncológico recibido y patología endocrinológica diagnosticada. Análisis estadístico SPSS22.

Resultados:

Se han estudiado 103 pacientes (48% niñas) diagnosticados a la edad de 6,8±4.2 años. La localización anatómica más frecuente fue fosa posterior (48%) seguida de línea media (35%). Los tipos histológicos más prevalentes fueron Astrocitomas (29%), meduloblastomas/PNET (17%) y craneofaringiomas (7%). La mortalidad ha sido del 42%.

Subgrupo de supervivientes (n=60): Se diagnosticaron con mayor edad que el resto (7.6±4.5 vs 5.8±3.6; p=0.036), la resección quirúrgica fue más veces completa (67% vs 29%; p=0,03), presentaron menor afectación de fosa posterior (40 vs 60%; p = 0.03) y la histología más frecuente fue astrocitomas/craneofaringiomas (p=0,03). El 39% recibió quimioterapia y el 28.5% radioterapia craneal. El 23%

de los supervivientes desarrollaron una deficiencia postquirúrgica neurohipofisaria transitoria (SSIADH, diabetes insípida o ambas).

Subgrupo con secuelas permanentes (n=17): El 28,3% desarrollaron patología con un seguimiento medio de 5 años. La más frecuente fue el panhipopituitarismo (64,7%). Los ejes afectados en orden decreciente fueron: tiroides, GH, ACTH, ADH y FSH/LH. Los pacientes deficientes de GH (n=13) dos años tras la cirugía tenían menor estatura que el resto (Talla-SDS: $-2,5 \pm 0,4$ vs $1,3 \pm 0,7$; $p=0,00$) siendo similar la estatura al diagnóstico. El craneofaringioma y el meduloblastoma/PNET originaron el 62% de las secuelas.

Conclusiones:

Casi un tercio de los pacientes afectados de tumores cerebrales desarrollan patología endocrinológica a corto plazo. La incidencia de panhipopituitarismo es elevada. Los tumores de mayor riesgo son los craneofaringiomas y meduloblastomas, y los principales ejes afectados TSH y GH.

Tiroides

SP1/D2-021

MUTACIONES GEMINALES Y SOMÁTICAS EN DICER1 EN EL CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES

C.Lumbrerás García¹, M.J. Chueca Guindulain², L. Arribas Carreira¹, R. Randamie¹, A. Alonso Sánchez³, P. Fernández Seara⁴, S. Berrade Zubir⁵, E. Anda Apiñariz⁶, R.M. Regojo Zapata⁷, M. Mendiola Sabinio⁸, J.C. Moreno Navarro¹.

⁽¹⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid., ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, ⁽³⁾ Servicio de Genética, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, ⁽⁴⁾ Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, ⁽⁵⁾ Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona., ⁽⁶⁾ Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona., ⁽⁷⁾ Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz. Madrid., ⁽⁸⁾ Laboratorio de Patología Molecular del Cáncer y Oncología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid.

El Cáncer Papilar de Tiroides (CPT) es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Este tiene un componente hereditario atribuido recientemente a defectos monogénicos en un reducido número de genes. DICER1 es un gen candidato para el CPT familiar que codifica una ribonucleasa de la familia de las RNasaIII, esencial para la biogénesis de los microRNAs.

Objetivo:

Identificar mutaciones germinales y/o somáticas en el gen DICER1 en una familia con CPT familiar, bocio multinodular (BMN) y otras tumoraciones compatibles con el Síndrome DICER1.

Pacientes y Métodos:

La paciente índice, de 11 años, padeció un nefroblastoma quístico a los 18 meses de edad y un CPT a los 7 años; su madre, CPT a los 11 años; su tía materna, BMN compresivo intervenido en dos ocasiones; y el padre y abuelos maternos no presentan patología conocida. Screening de mutaciones germinales de DICER1 en ADN linfocitario de 6 miembros (afectos y no afectados) de una familia con CPT, BMN y nefroblastoma quístico. Estudio de mutaciones somáticas de DICER1 en ADN de las piezas quirúrgicas parafinadas de 2 CPT y 1 nefroblastoma. Desde tejido, amplificación por PCR de regiones "hot-spot" del gen, clonaje T-A y secuenciación Sanger.

Resultados:

El caso índice, su madre, tía y abuelo maternos portan la mutación germinal c.1440_1441delTG en el exón 9 de DICER1 en heterocigosis, que causa un codón de stop prematuro en la proteína (p.G481fsX505) y la pérdida de los dominios funcionales RNasa IIIa y RNasa IIIb de DICER1. En los tejidos, se hallaron dos mutaciones heterocigotas diferentes en el dominio RNasa IIIb: c.5438A>G (p.E1813G) en CPT del caso índice, y c.5113G>A (p.E1705K) en nefroblastoma infantil y en CPT materno.

Conclusión:

Identificación de la primera familia española con CPT familiar, BMN y Síndrome DICER1. La mutación germinal en heterocigosis que segrega en la familia es condición necesaria pero insuficiente para el desarrollo tumoral, representando un incremento en la susceptibilidad a las neoplasias. Sin embargo, la combinación de ésta con las mutaciones somáticas en DICER1, independientes en cada tejido, aparece como factor suficiente para la malignización, lo que apoya firmemente la teoría del "doble hit" del cáncer.

SP1/D2-022

CÁLCULO DE LA DOSIS ÓPTIMA DE LEVOTIROXINA EN LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) DURANTE LOS PRIMEROS SIETE AÑOS DE VIDA

B.Huidobro Fernández¹, M. Sanz Fernández², E. Duñín Iñiguez³, A. Rodríguez Sánchez², MD Rodríguez Arnao².

⁽¹⁾ Hospital Universitario Central de Asturias, ⁽²⁾ Hospital G. U. Gregorio Marañón. Madrid, ⁽³⁾ Laboratorio

Introducción:

Para que los pacientes con HC alcancen un desarrollo neurocognitivo normal es fundamental lograr la normalización de la función tiroidea lo antes posible y mantener el eutiroidismo, evitando tanto la supra como la infradosificación de levotiroxina (LT4) los primeros años de vida.

Objetivo:

Realizar una propuesta de dosis óptima de LT4 para pacientes con HC hasta los 7 años.

Métodos:

Se definió dosis óptima como aquella que maximiza la probabilidad de que la T4L esté en rango objetivo. A partir de los datos de los pacientes de la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento del Programa de Detección Precoz (años 2000–2012) se desarrolló un modelo matemático para el cálculo de dicha dosis (programa R 3.2, paquete lms4).

Resultados:

Se incluyeron 305 niños, con 6315 determinaciones de función tiroidea. Se obtuvo un modelo multinivel de la cinética de T4L en función de la dosis recibida por peso, edad y morfología tiroidea. La dosis óptima se determinó estableciendo como valores deseados de T4L aquellos situados en el punto medio del intervalo objetivo según edad (nivel de confianza 90%). A partir del modelo de regresión multinivel que toma en cuenta el carácter longitudinal de los datos, se deduce que la dosis óptima de LT4 verifica la ecuación:

$$X_t = (Y_{0t} - (\mu + \gamma Z_t)) / \beta$$

donde

X_t: Log dosis de LT4

Y_{0t}: Log concentración de T4L

Z_t: Log edad (meses)

Los parámetros μ , β y γ corresponden respectivamente y en escala logarítmica, al valor medio de la concentración de T4L, y al efecto de la dosis y de la edad sobre esta concentración. Estos parámetros se calculan a partir del ajuste del modelo a los datos y varían según la morfología tiroidea (tabla).

Conclusiones:

La fórmula propuesta para ajustar la posología de LT4 en función del peso, edad y morfología tiroidea de un paciente con HC proporciona resultados coherentes. Aunque no evita la necesidad de controles clínicos y analíticos protocolizados y las individualizaciones requeridas en cada paciente, aporta una mejoría en el manejo de los pacientes con HC, especialmente cuando las dosis recibidas difieran de las recomendadas y cuando la función tiroidea no pueda monitorizarse con la frecuencia necesaria.

Estimaciones de parámetros del modelo

Tiroides eutópico			
Efectos Fijos			
	Estimación	Std. Error	t value
μ	-0.394	0.034	-11.679
β	0.410	0.016	26.029
γ	0.042	0.006	7.704
Efectos aleatorios (variabilidad)			
	Estimación	Std. Error	
Individual	0.103	0.035	
Residual	0.183	0.011	
Tiroides ectópico			
Efectos Fijos (2)			
	Estimación	Std. Error	t value
μ	-0.655	0.045	-14.357
β	0.569	0.019	28.699
γ	0.047	0.005	8.669
Efectos aleatorios (variabilidad)			
	Estimación	Std. Error	
Individual	0.124	0.043	
Residual	0.189	0.012	
Agnesia tiroidea			
Efectos fijos			
	Estimación	Std. Error	t value
μ	-0.770	0.091	-8.432
β	0.613	0.039	15.639
γ	0.061	0.010	5.861
Efectos aleatorios (variabilidad)			
	Estimación	Std. Error	
Individual	0.115	0.041	
Residual	0.205	0.021	

10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2016.Apr.360

Crecimiento

P1/D2D3-023

ESTUDIO DE LAS PRINCIPALES DISCREPANCIAS OBSERVADAS ENTRE LA PREDICCIÓN DE TALLA CALCULADA CON IGRO Y LA TALLA REAL ALCANZADA EN NIÑOS TRATADOS CON GH EN ESPAÑA

I. González Casado, N. Itza Martín, A. Perea Gutierrez, C. Mora Palma, L. Salamanca Fresno, J. Guerrero Fernández

Hospital Universitario La Paz

Introducción:

Los algoritmos de predicción de talla en el tratamiento con GH (entre ellos, IGRO), proporcionan una estimación del crecimiento más probable de un paciente a una dosis determinada durante el primer año y años siguientes de tratamiento. Comparando el crecimiento real de un paciente con su predicción de talla al año de tratamiento, es posible determinar la capacidad de respuesta al mismo (IoR) y facilitar la detección de factores que contribuyen a una menor respuesta (falta de adherencia, enfermedades concomitantes, etc).

Materiales y métodos:

Estudio descriptivo transversal. Pacientes prepúberes (diagnosticados de déficit de GH, Síndrome de Turner o pequeños para la edad gestacional) tratados con GH durante al menos 12 meses, que inicia-

ron el tratamiento entre el año 2013 y 2014. N=30. Objetivo: evaluar la frecuencia y tipo de discrepancias observadas tras el primer año de tratamiento con GH entre la predicción de talla obtenida mediante los modelos de predicción de talla incluidos en IGRO y la talla real observada.

Resultados:

De los 30 pacientes, el 43% eran pequeños para la edad gestacional (PEG), el 36% presentaban déficit de GH (DGH) y el 20% tenían Síndrome de Turner. Un 93% de los casos presentaron un LoR por encima de -1.28 DE, por lo que son considerados buenos respondedores (rango de -1.25 a 3.81 DE). Los dos pacientes que no respondieron (LoR de -2.65 DE y -2.21 DE), eran ambos cumplidores (menos de un olvido de dosis a la semana), pero presentaban otras patologías concomitantes (tumor del SNC en remisión completa y malformación en línea media asociada a otros déficits hipofisarios respectivamente).

Conclusiones:

La capacidad de respuesta a la GH puede verse influenciada por múltiples factores como el diagnóstico inadecuado, la presencia de otras patologías, el estado nutricional, enfermedades sistémicas, falta de cumplimiento terapéutico o problemas de sensibilidad a la GH. Las discrepancias entre la predicción de talla obtenida con IGRO y el crecimiento observado después de un año de tratamiento son bajas en nuestra serie. Son necesarios más estudios para orientar posibles causas de discrepancias y la consecuente actuación clínica.

P1/D2D3-024

SITUACIÓN CLÍNICA DE UNA COHORTE NACIDA PEG EN SEGUIMIENTO DESDE EL NACIMIENTO. CAUSAS Y SITUACIÓN CLÍNICA GLOBAL DE LA COHORTE AL NACIMIENTO Y PARCIAL A 12 MESES

M. Del Hoyo Moracho¹, I Díez Lopez¹, A Sarasua Miranda¹, I Lorente Blazquez¹, R Gómez De Segura¹, M Picon Montejo¹, D. Pérez Campos², M. T. Macarulla Arenaza⁴, V. M. Rodríguez Rivera⁴

⁽¹⁾ H. Universitario Arava - OSI Arava - Investigación PEG – UPV. ⁽²⁾ Sección Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Álava. Vitoria. Grupo de Investigación sobre el Niño PEG del HUA. ⁽³⁾ Grupo Nutrición y Obesidad, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco. Vitoria. ⁽⁴⁾ CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Objetivos:

Establecer una cohorte PEG para su seguimiento, valoración catch-up, y análisis de factores medio-ambientales y sociales. Estudiar la influencia de estas variables sobre perfiles clínicos, analíticos y metabólicos.

Material y Métodos:

ecién nacidos vivos de embarazos únicos en nuestro Hospital durante 2012-2014, y se clasifican según EG y peso/talla (Tablas Españolas 2008).

Resultados:

103 PEG reclutados en 24 meses (♂56, 55%). Datos epidemiológicos: Edad media madre 32.2 años hermanos previos PEG 18/103 (17%); madres fumadoras durante gestación 40/103 (38%), 4[3-15] cigarrillos/día; trabajadora durante gestación 67/103 (65%), de ellas refieren el 85% con >3 horas de piel/jornada; fármacos durante gestación 29/103 (28%), 70% para el asma, 20% l-tiroxina y 10% otros. Patologías asociadas a gestación: 54/103 (52%) (gestosis, preeclampsia, DM, tiroiditis, stress psicogeno). Parto: a término 67/103 (65%), eutócico 88/103 (85%). Datos de los niños al nacimiento: peso medio $-2,7$ DS[$-3,5$ - $2,0$], talla media $-2,4$ DS[$-3,2$ - $2,1$], para sexo y EG.

Lactancia materna exclusiva: 77/103 (74%) durante el 1er mes de vida.

Ingresos o patología del RN en el 1er mes de vida 24/103(23%).

Casos PEG que han llegado a 12 meses de seguimiento 62 casos. Ingresos a lo largo de los 12 meses 5/62 (8%) (bronquitis). Con 12 meses de vida presentan 10/62 casos (16%) no catch up adecuado con P y/o T P90.

Conclusiones:

La edad de las gestantes, su actual estilo de vida (tabaco, estres y trabajo) y la toma de fármacos habituales (asma), está provocando una mayor tasa de niños PEG. En nuestra serie destaca que respecto a las mujeres de Euskadi la tasa de gestantes con PEG fumadoras es mayor y la edad menor.

Estos niños PEG requieren un mayor uso de lactancia artificial, una mayor tasa de ingresos hospitalarios al nacimiento que los niños con PAG, pero que posteriormente no es una población de riesgo a patología, ni en bronquiolitis.

Sin embargo se detecta ya que el 70% de los RN PEG presentan un desarrollo inadecuado somatométrico al año de vida, el cual puede tener repercusiones futuras.

P1/D2D3-025

¿SON NECESARIOS DOS TEST FARMACOLÓGICOS PARA INDICAR EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO? CORRELACIÓN ENTRE TEST DE ESTÍMULO TRAS HIPOGLUCEMIA INSUÍNICA Y CLONIDINA.

M.J. Rivero Martín¹, M^a Carmen Rivas Mercado², L Sentchordi Montané³, A González Vergaz⁴, MS Pacheco Delgado¹, V Sánchez Escudero², MJ Ceñal González-Fierro⁴

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Fuenlabrada. ⁽²⁾ Hospital Universitario de Móstoles. ⁽³⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor. ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Severo Ochoa.

Introducción:

La historia clínica y la exploración física son la base de la valoración de pacientes con talla baja, previos a la evaluación bioquímica. Para el diagnóstico del déficit de GH (DGH), los test de provocación son un requisito imprescindible. En los criterios de inclusión para el tratamiento con hormona de crecimiento es necesaria la realización de al menos dos test farmacológicos de secreción de GH, con distintos estímulos.

Objetivo:

Ver la correlación existente entre el test de clonidina (TC) y el test de hipoglucemia insulínica (THI) en niños a los que se hay realizado ambos tests en el contexto de estudio de talla baja.

Material y métodos:

Estudio multicéntrico descriptivo en niños a los que se les realiza TC y THI entre enero-2012 y diciembre-2015. Criterios de exclusión: tiempo entre los dos test >12 meses. No alcanzar hipoglucemia en el THI (glucemia <50 mg/dl).

Resultados:

Se recogen datos de 63 pacientes, de los cuales se excluyen 2 por no alcanzar hipoglucemia, 5 por no completar alguno de los test y 1 por transcurrir más de 1 año entre ambos. Se analizan datos de 55 pacientes. 69% varones).

La edad media del primer test fue 9.32 años (DE: 4.3). El tiempo medio que pasó entre ambos test fue 92.7 días (DE: 112; mediana: 69).

22 pacientes tuvieron un pico de GH tras clonidina < 5 ng/ml (40%); 19 (34.5%) entre 5 y 7.3 ng/ml; y 14 (25.5%) > 7.3 ng/ml.

44 pacientes tuvieron pico de GH tras HI < 5 ng/ml (80%); 6 (11%) entre 5 y 7.3 ng/ml; y 5 (9%) > 7.3 ng/ml. La glucemia mínima media fue de 31 mg/dl (DE: 8).

Ningún paciente en el la respuesta al TC fue <7,4 ng/ml, tuvo una respuesta a THI >7,4 ng/ml, (todos fueron < 5 excepto uno con 7,1 ng/ml).

20 pacientes siguen tratamiento con GH (36,4%), 5 están pendientes de evaluación.

Conclusiones:

Los resultados apuntan a que los pacientes con un test de estímulo de GH tras clonidina con respuesta patológica podrían ser evaluados para el tratamiento con GH sin necesidad de un segundo test farmacológico.

P1/D2D3-026

DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON DÉFICIT AISLADO DE GH SEGÚN SU RESONANCIA

A.B. Ariza Jiménez¹, JM Jiménez Hinojosa², I Leiva Gea², MJ Martínez-Aedo Ollero², JP López-Siguero²

⁽¹⁾ Hospital Santa Bárbara/Pediatría. Puertollano. ⁽²⁾ Hospital Materno infantil Málaga. Málaga

Introducción:

El protocolo de prescripción de hormona sustitutiva en el déficit aislado de Hormona del Crecimiento (GH), incluye la realización de una resonancia cerebral para descartar patología. Aunque la mayoría de los estudios son normales, algunos asocian patología estructural.

Objetivo y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de aquellos niños diagnosticados de deficiencia aislada de GH que se han realizado una resonancia magnética cerebral (RM), en un hospital de tercer nivel en los últimos 10 años, a fin de describir la frecuencia de anomalías en la RM y establecer si existen diferencias entre ambos grupos.

Resultados:

Estudiamos 96 pacientes diagnosticados de déficit de GH aislado, 30 niñas (31.3%). Recibieron una dosis de GH media de 0,028 mg/kg/día (0,2mg/kg/semana). A fecha actual 74/96 (77%), han alcanzado la edad adulta, habiéndose reevaluado 59/74 de ellos (80.8%), persistiendo el déficit en 20 (33.9%). 11 Pacientes (9 niños y 2 niñas), presentaron una RM anormal, lo que supone el 11,5% de la muestra. Las alteraciones observadas fueron: hipoplasia hipofisaria 4/11 (36.4%), ectopia hipofisaria 2/11 (18.2%), hipoplasia+ectopia 1 (9%) y silla turca vacía 1 (9%), destacando en este último caso la ausencia de otros déficit hormonales asociados hasta el momento. El resto de pacientes con resonancia alterada presentaron malformaciones no hipofisarias 3/11 (27,3%), tales como quiste temporal, Arnold Chiari e hipoplasia del cuerpo caloso. No se observó patología tumoral en ningún caso. Se estudiaron las diferencias entre la muestra con resonancia normal y resonancia alterada, obteniendo los resultados expuestos en la tabla 1.

Destaca mencionar que aquellos pacientes con alteraciones hipofisarias como silla turca vacía o hipoplasia+ectopia, fueron aquellos con valores más bajos en la reevaluación.

Conclusiones:

La deficiencia de GH aislada es más grave en aquellos pacientes con RM alterada y presenta mejores resultados con el tratamiento; aunque la comparación de datos no han mostrado diferencias significativas, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra hallada con RM anormal.

	Pacientes con alteración hipofisaria en RMN (n=8)	Pacientes con RMN normal (n=85)	p (t-student)
Edad (años)	8.3	10.2	0,46
Síntomas	Estatuta baja	Estatuta baja	
Talla inicial (SDS)	-3.18	-2.76	0,27
Talla diana (SDS)	-0.9	-1.38	0,28
Pronóstico de talla (SDS)	-0.96	-1.61	0,39
IGF1 inicial/ IGF1 después de 1 año de tratamiento (ng/ml)	88.4 / 275.8	187.5 / 388.6	0,33/0,41
Edad ósea/Edad cronológica al diagnóstico (años)	0.6	0.73	0,23
Edad puberal chicas/chicos (años)	11.9/11.6 (n=6)	9.8/11.2 (n=83)	0,15/0,37
Talla puberal (SDS)	-1.2 (n=6)	-2.11 (n=83)	0,3
Talla adulta (SDS)	-0.68 (n=5)	-1.74 (n=69)	0,48
Ganancia talla total (cm)	21.22 (n=5)	21.83 (n=69)	0,21
Reevaluación GH (mcg/l)	4.5 (n=4)	10.6 (n=55)	0,12

Tabla 1. Descripción epidemiológica y clínica de pacientes con déficit aislado de GH en tratamiento con hormona sustitutiva, con resonancia normal y alterada.

P1/D2D3-027

RESPUESTA A TRATAMIENTO CON MECASERMINA EN PACIENTE CON MUTACION DEL GEN GH1

M.V. Borrás Pérez¹, M. Fernández Cancio², A. Gómez Núñez³, M. Català Puigbó¹, L. Audí Parera², A. Campos Barros³

⁽¹⁾ Hospital General de Granollers Barcelona. Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Hospital Vall Hebron. Servicio de Pediatría, VHIR, CIBERER (U712), Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. ⁽³⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid.

Introducción:

El tratamiento con mecasemina está indicado en el déficit primario de IGF1 por anomalías del eje GH-IGF1, en alteraciones adquiridas causantes de su deficiencia y en anomalías secundarias del eje, entre ellas, falta o mala respuesta al tratamiento con rhGH. Presentamos un caso familiar con mutación del gen GH1 tratado con mecasemina por pérdida de respuesta al tratamiento inicial con rhGH.

Caso Clínico:

RN varón nacido a las 40sg. PN: 2700g (-1.7DE); LN: 46cm (-2,56DE) PC: 34cm (-1DE), estudiado a los 5 años por talla baja, fenotipo normal. Talla: 98cm (-3,6DE); Peso: 14,6kg (-1,6DE). 2 tests de GH: picos 0,5 y 4,4ng/ml. IGFI: 21ng/ml (-3,71DE). E.O: 3,5 años.VC: 4,5cm/a. (-2,5DE). Antecedentes familiares resumidos en tabla adjunta.

Evolución:

Inició tratamiento con rhGH (0,03 mg/Kg/d) a los 5,5 años con buena respuesta tras el primer año: talla -2,6DE; VC +8,8DE e IGF1 84ng/ml (-0,79DE). Al 3er año la VC disminuye, 4,5 cm/año (-1,8DS) y talla -2,8DE. Se descartan enfermedades y falta de adherencia (presencia de anticuerpos anti-GH actualmente en estudio). Inicia pubertad a los 13,5 años. A los 14,75 años, ante la falta de respuesta

y ausencia de estirón puberal (Tanner III, vol. testicular 8cc, EO:13 años) se retira definitivamente la rhGH y se inicia tratamiento con mecasemina (0,12 mg/kg 2xdía). Se observa incremento de la VC a los 6 meses de 9cm/año y 12 m de 7cm/año (Tanner III, vol. testicular 15 cc, EO:13.5 años).

Estudios moleculares: Análisis de las secuencias codificantes y reguladoras (promotor proximal) de GH1. Se detecta la mutación c.124C>T, p.Arg42Cys en el exón 2 en heterocigosis y el haplotipo hipomórfico H5 en el alelo paterno del promotor proximal y H2 (normal) en el materno. El estudio familiar de la mutación de GH1 identificada en el índice resultó positivo para el padre y los tres hijos (Tabla 1).

Tabla 1:

Parentesco	PN (gr) DE	LN (cm) DE	PC (cm) DE	Talla final (cm) DE	Test de GH (pico; ng/ml)	IGF1 (ng/ml) DE	Respuesta a rhGH	Mutación GH1 p.Arg42Cys	Haplotipo (N) promotor de GH1
Hermana 1	2500 (-1,8)	48 (-0,8)	33,5 (-0,9)	153 (-1,88)	12	140	+	+	H5 (*)
Hermana 2	2160 (-1,9)	44 (-2,0)	31,5 (-2,3)	159 (-0,85)	4	3,1	+	+	H5 (*)
Padre	-	-	-	170 (-0,9)	-	-	-	+	H5 (*)
Madre	-	-	-	148 (-2,3)	-	-	-	-	H2

(1): por inclusión en ensayo clínico (PEG); (N): clasificación de haplotipos del promotor proximal según Horan et al., 2003;

(*): actividad transcripcional < 55% (Horan et al., 2003)

Comentarios:

Se presenta un caso familiar de hipocrecimiento por mutación en GH1 con pérdida de respuesta al tratamiento con rhGH y buena respuesta a mecasemina. Se recomienda investigar anticuerpos anti-GH en el caso de detectar resistencia sobrevenida al tratamiento con rhGH e iniciar tratamiento alternativo con mecasemina

P1/D2D3-028

DATOS ACTUALIZADOS DEL SUBGRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO PATRO NIÑOS: ESTUDIO NO INTERVENCIONISTA EN NIÑOS TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA RECOMBINANTE BIOSIMILAR

A. Lechuga Sancho¹, F. Moreno², S. León², C. Mingo Alemany², R. Corripio³, J. Perez³, V. Borrás⁴, M. Caimar⁵, D. de Sotto⁵, J. Labarta⁶, M. Ferrer⁶, J. Bosch⁷, A. López Bermejo⁸, J. Blumenfeld⁹, J. López Siguero¹⁰, P. Prieto¹¹, M. Palla García¹²

⁽¹⁾Hospital Universitario Puerta del Mar. ⁽²⁾ Hospital Universitario la Fe – Valencia. ⁽³⁾ Corporación Sanitaria Parc Tauli – Barcelona. ⁽⁴⁾ Hospital General Granollers - Barcelona. ⁽⁵⁾ Hospital Universitario Son Espases - Palma de Mallorca. ⁽⁶⁾ Hospital Universitario Miguel Servet - Zaragoza. ⁽⁷⁾ Hospital Universitario Arnau Villanova - Lérida. ⁽⁸⁾ Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta – Girona. ⁽⁹⁾ Hospital El Escorial - Madrid. ⁽¹⁰⁾ Hospital Universitario Carlos Haya - Málaga. ⁽¹¹⁾ Hospital Universitario de Salamanca - Salamanca. ⁽¹²⁾ Sandoz Farmacéutica – Madrid

Introducción

PATRO Niños - PATients Treated with Omnitrope® - es un estudio internacional, abierto, longitudinal, prospectivo, observacional, en curso, para evaluar

la seguridad y la eficacia a largo plazo de la hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) biosimilar en el tratamiento de niños y adolescentes. Se presentan los datos intermedios actualizados (Enero de 2016) del subgrupo español.

Objetivo

El objetivo principal es evaluar la seguridad de la rhGH biosimilar, particularmente el potencial diabético y el riesgo de desarrollo de tumores malignos. Como objetivo secundario se pretende evaluar su eficacia.

Métodos

El estudio PATRO Niños incluye pacientes tratados con rhGH biosimilar según las indicaciones de la Ficha Técnica del fármaco. Se registran todos los acontecimientos adversos (AE) y los datos auxológicos, clínicos y de laboratorio son recogidos según la práctica clínica.

Resultados

Se han reclutado hasta Enero de 2016, 4620 pacientes de 310 centros. España ha incluido 74 pacientes procedentes de 11 centros: 41 varones, 34 mujeres; 47 con déficit de hormona de crecimiento (GHD), 22 pequeños para su edad gestacional (PEG) y 6 con otras indicaciones. Solo un paciente había tenido tratamiento previo con hormona de crecimiento. La edad media al inicio del tratamiento fue de 8,4 años. La duración media del tratamiento fue de 31,3 meses.

No se han registrado casos de diabetes “de novo”, disminución de la tolerancia a la glucosa, ni alteración de la glucemia en ayunas. Veinticuatro pacientes (32%) experimentaron un total de 35 AE, tres de los cuales graves - apendicitis, perforación de tímpano, trastorno del espectro autista, ninguno relacionado con el tratamiento.

No se han registrado problemas de seguridad inesperados.

Se ha documentado una evolución positiva de los parámetros auxológicos (niveles actuales vs basales respectivamente) - talla: 114.3 vs 136.0 cm, desviación estándar de la talla (HSDS): -2.71 vs -1.21, velocidad de crecimiento (HV): 3.36 vs 7.12 cm/año, desviación estándar de la velocidad de crecimiento (HVSDES): 3.504 vs 1.63.

Conclusiones

Los resultados provisionales apoyan que la rhGH biosimilar se mostró segura y eficaz en este período de seguimiento.

PATRO Niños ampliará la base de evidencia para la rhGH biosimilar en las indicaciones pediátricas.

P1/D2D3-029

HIPOCRECIMIENTO, HIPERLAXITUD ARTICULAR Y DISMORFIAS FACIALES ASOCIADO A MUTACIÓN EN EL GEN SKI.

S. Galbis Soto¹, P Bahillo Curiseses², M.C Mombiedro Arizmendi¹, R Velasco Morgado¹, S Rellán Rodríguez¹, M.J Martínez Sopena²

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción:

La talla baja asociada a rasgos dismórficos más o menos leves es relativamente frecuente en las consultas de Endocrinología, constituyendo su diagnóstico y tratamiento en la mayoría de las ocasiones un reto.

Caso clínico:

Niña de 7 años y 11 meses remitida para estudio de talla baja. Antecedentes familiares: Talla diana 156 cm. Antecedentes personales y patológicos: Detección de CIR en la gestación. Cesárea a las 27 semanas de edad gestacional por preeclampsia grave y desprendimiento de placenta. Somatometría al nacimiento: peso 750 gr (-1.31 DS), talla 34 cm (-0.84 DS). Ingreso durante el periodo neonatal con diagnósticos de síndrome de distrés respiratorio, enfermedad de membrana hialina, ductus arterioso persistente, insuficiencia renal, ictericia y anemia de la prematuridad. Retraso psicomotor con evolución favorable. Estenosis valvular pulmonar leve. Hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento (4,5 años). Escoliosis y ligero acortamiento de extremidad inferior izquierda. Exploración física: talla 113.5 cm (-2.79 DE), peso 19.3 kg (-1.59 DE). Dismorfia facial con dolicocefalia, prognatismo, facies alargada, hipertelorismo, raíz nasal plana, hendidura antimongoloide. Paladar ojival, tórax ancho, cuello corto, mínimo cubitus valgus con braza superior a la talla, pectus excavatum, hiperlaxitud articular marcada, leve hipertrofia de clítoris, Tanner 1, resto normal. Exploraciones complementarias: Hemograma, bioquímica sanguínea, TSH, T4 libre, FSH, LH, testosterona, DHEAS, 17 OH progesterona, cortisol, ACTH normales. Cariotipo 46 XX. Serología de enfermedad celiaca negativa. IGF1 202 mg/dl (+0.65 DS). Estímulo GH con clonidina: GH basal 0.25 ng/ml, pico 5.7 ng/ml. Estímulo GH con insulina: GH basal 0.21 ng/ml, pico 5.1 ng/ml Edad ósea 6 años 4 meses. Ante hipocreimiento y rasgos dismórficos se solicita estudio genético: Positivo para la inserción de un nucleótido en el gen SKI (variante c.1799dupA). El gen SKI ha sido descrito en la literatura como responsable del síndrome de Shprintzen- Goldberg (OMIM#182212) con un modelo de herencia dominante.

Conclusiones:

El síndrome de Shprintzen-Goldberg es una entidad poco frecuente. Entre las características propias del síndrome se encuentran las anomalías craneofaciales con o sin craneoestenosis, esqueléticas y cardiovasculares.

P1/D2D3-030

INICIO PUBERAL Y TALLA FINAL ALCANZADA EN PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE

I. Medrano Brockmann, M Díaz Silva, M Ramon Krauel, L Ibáñez Toda

Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

Introducción:

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH) en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) sin crecimiento recuperador es reciente, y los datos relativos a talla final escasos.

Objetivo:

Conocer el inicio puberal y la talla final en PEG tratados con rhGH de un hospital de tercer nivel.

Material y Métodos:

Análisis retrospectivo: datos antropométricos, inicio puberal, menarquía, e IGF-1 circulante en PEG sin crecimiento recuperador (no sindrómicos) con inicio de rhGH en pre-pubertad (criterios EMA) y talla final.

Resultados:

La Tabla muestra las características basales (Promedio \pm Error Estándar)

Al año de tratamiento (EC: $8,7 \pm 0,4$ años; EO: $7,5 \pm 0,4$ años) aumenta significativamente la velocidad de crecimiento (VC) y las concentraciones de IGF-1 (ambas $P < 0.0001$ vs basal).

El inicio puberal ($10,7 \pm 0,1$ a) y la menarquía ($13,1 \pm 0,2$ a) en niñas no fue distinto de los estándares poblacionales, mientras en niños la pubertad se adelantó un año ($11,9 \pm 0,2$ a) con respecto a la media poblacional ($12,8 \pm 1,4$ a). La talla al final del tratamiento (EC: $14,7 \pm 0,2$ a) fue de $-1,1 \pm 0,1$ en acorde con la talla media parental (TMP).

	Niños	Niñas	Total
N	18*	36**	54
Longitud al nacer SDS	$-3,2 \pm 0,3$	$-2,6 \pm 0,1$	$-2,8 \pm 0,1$
Peso al nacer SDS	$-2,1 \pm 0,2$	$-2,1 \pm 0,1$	$-2,1 \pm 0,2$
Talla Media Parental SDS	$-0,9 \pm 0,1$	$-1,3 \pm 0,1$	$-1,2 \pm 0,1$
Edad cronológica (años)	$8,1 \pm 0,8$	$7,3 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,4$
Edad ósea (años)	$6,2 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,4$
Talla SDS	$-2,7 \pm 0,1$	$-2,9 \pm 0,2$	$-2,8 \pm 0,1$
V.C. pre-tratamiento SDS	$-1,4 \pm 0,3$	$-1,4 \pm 0,4$	$-1,4 \pm 0,1$
IGF-I SDS	$-0,8 \pm 0,3$	$-0,8 \pm 0,4$	$-0,8 \pm 0,2$

*n=4 y **n=6 prematuros; SDS: "Standard Deviation Score"

Conclusiones:

El tratamiento con rhGH no parece modificar el inicio puberal en niñas, mientras que en niños la pubertad se adelanta en un año. La talla final resulta concordante con la TMP.

P1/D2D3-031

RETARDO CRÓNICO E IDIOPÁTICO DE CRECIMIENTO CON PICOS SECRETORIOS DE GH >7.5 NG/ML. RELACIÓN DEL TEST DE GENERACIÓN DE IGF-I CON EL INCREMENTO DE LA TALLA TRAS 1 AÑO DE TRATAMIENTO CON GH

D. Yeste Fernández, M. Domínguez Montán, M. Fernández Cancio, A. Campos, M. Clemente, A. Carrascosa

Hospital Vall de Hebron. Barcelona

Introducción:

El test de generación de IGF-I (TG-IGFI) evalúa la respuesta de IGF-I y de sus proteínas transportadoras a la administración exógena de GH. Se utiliza para estudiar los pacientes con sospecha de insensibilidad a la GH.

Objetivos:

A. Determinar la utilidad clínica del TG-IGFI para predecir la respuesta al tratamiento con GH en pacientes prepuberales con retardo crónico e idiopático de crecimiento y estudios de GH con pico secretorio ≥ 7.5 ng/ml sujetos a tratamiento durante 1 año. B. Establecer el número de pacientes que reúnen criterios de deficiencia primaria severa de IGF-I.

Pacientes y métodos:

44 pacientes prepuberales (30 varones, 14 mujeres). Edad: 7.4 ± 2.5 años. Talla: -3.06 ± 0.75 DE con dos estímulos de GH con pico secretorio ≥ 7.5 ng/ml. IFG-I basal: 108.0 ± 53 ng/ml (-1.07 ± 1.04 DE para edad y sexo). TG-IGFI: 0.039 ± 0.008 mg GH/kg/día/5 días. Se considera respuesta positiva el incremento del IGF-I basal $\geq 50\%$. Se excluyen pacientes afectados de enfermedad crónica, en tratamiento con glucocorticoides y síndromes genéticos. Todos los pacientes efectuaron tratamiento con GH (0.030 mg/kg/día) durante 1 año.

Resultados:

Sólo en 26 pacientes (59%) el incremento de la talla en respuesta al tratamiento con GH durante el 1º año fue $\geq +0.5$ DE (Δ Talla: $+0.68 \pm 0.27$ DE, límites: $+0.5$ a $+1.76$; Δ IGF-I: $+1.97 \pm 1.01$ DE; límites: -0.17 a $+3.49$ DE). La tabla muestra el resultado del TG-IGFI con relación a la ganancia de talla observada con el tratamiento con GH. Sensibilidad: 92%. Especificidad: 22%. Valor predictivo positivo: 63%. Valor predictivo negativo: 66%.

Conclusiones:

1. La respuesta al tratamiento con GH en pacientes prepuberales con retardo crónico e idiopático de crecimiento y picos secretorios de GH ≥ 7.5 ng/ml es muy heterogénea. 2. La proporción de probabilidad positiva o negativa del TG-IGFI para discriminar la respuesta al tratamiento con GH es muy baja. 3. Solo un tratamiento prolongado con GH puede discriminar los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con GH. 4. Dos pacientes (4.5%) reúnen criterios de deficiencia primaria severa de IGF-I. La utilidad del TG-IGFI para orientar el diagnóstico molecular está por establecer.

La tabla muestra el resultado del TG-IGFI en la relación de la ganancia de talla observada con el tratamiento con GH. Sensibilidad: 0.2%. Especificidad: 0.2%. Valor predictivo positivo: 0.3%. Valor predictivo negativo: 0.6%.

TG-IGFI	Δ Talla ≥ 0.5 DE	Δ Talla < 0.5 DE	Total
Respuesta negativa	46	26	66
Respuesta positiva	146	246	386
Total	186	266	446

P1/D2D3-032

ADHERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA BAJA TALLA CON HORMONA DE CRECIMIENTO: ¿ES IMPORTANTE REGISTRARLA?

E.A. Garza Espí, Lidia Cardiel Valiente, Antonio De Arriba Muñoz, Marta López Úbeda, Marta Ferrer Lozano, José Ignacio Labarta Aizpún

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

La adherencia es el factor más importante para valorar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) y es necesario considerarla antes de modificar el régimen de tratamiento.

Objetivo:

Estudiar la adherencia al tratamiento con rhGH durante los 2 primeros años y su correlación con la respuesta clínica.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico de 45 pacientes tratados con rhGH mediante el dispositivo electrónico auto-inyector Easypod™. Las variables analizadas fueron: adherencia (según datos aportados por los dispositivos electrónicos), datos perinatales (peso y longitud), talla, IGF-I, IGFBP-3, velocidad de crecimiento, pronóstico de crecimiento y dosis antes y tras 2 años de tratamiento. Estándares de referencia: estudio transversal de 2008.

Resultados:

El 63.6% de los pacientes presentaban déficit de GH (DGH) (n=28) y el 36.4% (n=17) eran pequeños para la edad gestacional (PEG). La talla genética

fue -1.08 ± 0.98 SDS (n=45). El tratamiento se inició a una edad de 8.18 ± 3.09 años, con una talla de -2.5 ± 0.98 SDS y un pronóstico de crecimiento de -2.37 ± 0.81 SDS (n=45).

Los datos evolutivos se reflejan en la tabla 1. Se observó una adecuada adherencia en todos los periodos estudiados, con una disminución paulatina al avanzar el tiempo siendo estadísticamente significativa entre los 6 y los 24 meses ($p < 0.05$). Existe una correlación positiva entre adherencia al tratamiento y velocidad de crecimiento a los 12 meses ($r = 0.394$, $p = 0.012$), 18 meses ($r = 0.365$, $p = 0.017$), y 24 meses ($r = 0.388$, $p = 0.019$). No se encontró asociación en los primeros 6 meses ni diferencias entre las 2 indicaciones analizadas. No se ha encontrado correlación con los niveles de IGF-I ni diferencias en función del sexo ni en función del estadio puberal; sin embargo la adherencia a los 2 años de seguimiento es mejor en los pacientes menores de 12 años que en los mayores (96,17% vs 91,16%, $p = 0.019$).

	Inicio GH	6 m GH	12 m GH	18 m GH	24 m GH
Edad (años)	(n=45) 8,18±3,08	(n=45) 8,56±3,06	(n=43) 9,11±3,013	(n=42) 9,61±3,01	(n=30) 9,58±2,88
Talla SDS	(n=45) -2,54±0,98	(n=45) -2,41±0,70	(n=43) -2,26±0,62	(n=42) -2,12±0,63	(n=30) -2,01±0,76
Velocidad de crecimiento SDS	(n=45) -0,95±2,24	(n=45) 1,60±2,82	(n=43) 1,9±1,93	(n=42) 1,67±1,94	(n=30) 1,65±2,21
Pronóstico Crecimiento SDS	(n=18) -2,37±0,81		(n=24) -2,05±0,67		(n=17) -1,42±1,008
Dosis (mg/Kg/día)	(n=45) 0,028±0,004		(n=43) 0,027±0,0043	(n=42) 0,032±0,029	(n=30) 0,027±0,0043
Adherencia (%)		(n=45) 98,12±5,27	(n=40) 96,94±5,49	(n=39) 96,59±5,67	(n=29) 94,85±9,88
IGF1 (ng/ml)	(n=21) 151,49±158,21		(n=30) 335,53±232,24		(n=23) 308,98±159,85
IGF BP3 (mcg/ml)	(n=21) 3,64±1,57		(n=30) 5,29±1,67		(n=23) 5,19±1,13

Conclusiones:

La adherencia al tratamiento con rhGH es buena en el tiempo analizado constatando una disminución de la misma al avanzar el periodo de observación lo que hace necesaria su monitorización. Es fundamental controlarla e incidir sobre su importancia a la hora de optimizarla respuesta al tratamiento.

P1/D2D3-033

TALLA BAJA DISARMÓNICA Y OSTEOCONDROMAS MÚLTIPLES

V. Díez Bayona, L. Miñones Suárez

Hospital Reina Sofía. Tudela

Introducción

El hipocrecimiento disarmónico puede estar originado por anomalías primarias del hueso o cartílago (condrodisplasias) o por alteraciones en la consistencia e integridad ósea (osteodisplasias). Presentamos un caso en que la afectación local del cartílago de crecimiento se relacionó con un espectro clínico similar al de una displasia ósea.

Caso clínico

Varón de 14 años que consultó por talla baja. Nació a término, gestación y parto normales. Su peso y longitud al nacimiento fueron normales. Entre los antecedentes familiares destacaba el diagnóstico de osteocondromas múltiples sin afectación de talla en su padre. Su crecimiento se situó en el percentil 10 hasta los 10 años de edad, momento en el que se apreció descanalización progresiva. A los 14 años 2 meses su talla era 143.3 cms (-2.78 SDS), relación segmento superior/segmento inferior mayor de 1. Su desarrollo puberal correspondía al estadio III de Tanner. Presentaba deformidad radiocubital distal bilateral, protuberancias duras en cara radial de ambos radios y extremo proximal de ambas tibias y acortamiento del segundo dedo de ambas extremidades inferiores.

Su edad ósea correspondía a la cronológica. Las determinaciones hormonales basales fueron normales. La serie ósea mostró múltiples lesiones esclerosas exofíticas que afectaban a ambos húmeros proximales, cúbito y radio distales, falanges de extremidades superiores, pelvis, ambos extremos femorales y extremo proximal de tibias y peronés. Con el diagnóstico de osteocondromas múltiples, se solicitó estudio del gen EXT1 y EXT2, pendientes de análisis. El paciente será sometido a osteotomía correctora radial y alargamiento cubital.



Conclusiones

La osteocondromatosis múltiple es una enfermedad de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en los genes EXT1 (8q23-24) y EXT2 (11p11-13). Estas mutaciones originan proteínas truncadas que interfieren en la proliferación y diferenciación de los condrocitos, alterando el crecimiento longitudinal del hueso y causando tumores formados por tejido óseo y cartilaginoso. El crecimiento de nuestro paciente fue limitándose en paralelo al desarrollo de múltiples osteocondromas. Éstos provocaron el desplazamiento de las placas fisarias, generando deformidades y acortamiento de las extremidades. Consideramos relevante someter a estos pacientes a una evaluación multidisciplinar dirigida a individualizar su tratamiento y evitar la limitación funcional de los miembros.

P1/D2D3-034

TRATAMIENTO CON MECASERMINA EN PACIENTES CON DEFICIENCIA PRIMARIA DE IGF-1: NUESTRA EXPERIENCIA

G. Grau Bolado, A. Vela Desojo, P. Jiménez Huertas, A. Villalba Cabrera, A. Rodríguez Estévez, I. Rica Etxebarria

Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo.

Introducción:

En el 2005 la EMA aprobó el tratamiento con mecasermina para los pacientes con déficit primario grave de IGF1 definido por: talla ≤ -3 SDS, niveles de IGF1 \leq percentil 2,5 (para edad y sexo), niveles suficientes de GH y exclusión de formas secundarias de deficiencia de IGF1.

Objetivos:

Evaluar los pacientes tratados con mecasermina en nuestra sección entre Abril de 2009 y Febrero de 2016.

Materiales y metodos:

Se recogieron los datos clínicos y analíticos de la historia hospitalaria de los pacientes con deficiencia primaria de IGF1 tratados con mecasermina. Se registraron los efectos secundarios y los controles anuales: analíticas (IGF1, IGFBP3, glucemia, insulina, HbA1c y perfil lipídico), fondo de ojo, exploración otorrinolaringológica, densitometría ósea y ecografías cardíaca y abdominal. En la valoración auxológica se utilizaron las curvas y tablas de crecimiento del estudio español (transversal 2010 para datos neonatales y longitudinal 1978-2000 para la velocidad de crecimiento) y de la fundación Orbeago (estudio semilongitudinal 1988 para la talla diana y estudio transversal 2004 para la talla).

Resultados:

En nuestra sección están siendo tratados con me-

casermina tres pacientes. La dosis en todos los casos es la recomendada (0,12 mg/kg/12 horas). La aceptación por parte de las familias es buena a pesar de la dificultad técnica en la administración y de la aparición de hipoglucemias leves al inicio del tratamiento. No se han visto otros efectos secundarios importantes. A la paciente 3 se le realizó una amigdalectomía por hipertrofia amigdalar posiblemente relacionada con mecasemina. La densitometría ósea ha mejorado en todos los casos. Las características clínicas y analíticas se exponen a continuación:

	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
Sexo	Mujer		Varón		Mujer	
Peso nacimiento (SDS)	-0,2		-0,4		-0,8	
Longitud nacimiento (SDS)	-0,5		-0,2		-4,1	
Talla diana (SDS)	-1,0		-2,4		-2,1	
Talla 1ª consulta (SDS)	-2,8		-2,8		-3,7	
GH tras clonidina (ng/ml)	29,1		23,6		9,2	
Rangos basales IGF1 (ng/ml)	26-38		<25-44		25-30	
IGF1 tras generación (ng/ml)	46		50		29	
IGFBP3 (mcg/ml)	2,1		1,9		1,7	
Genética	Negativa		Negativa		Mutación familiar en heterocigosis del GHR	
Datos de tratamiento	Inicial	Actual	Inicial	Actual	Inicial	Actual
Edad (años)	2,5	9,3	8,4	14	3	6,9
EO respecto EC (años)	-1,5	-0,5	-5	-1,5	-0,5	+0,5
Talla (SDS)	-3,3	-2	-3,2	-1,7	-3,8	-2,9
Talla-talla diana	-2,3	-1	-0,8	+0,7	-1,7	-0,8
VC (SDS)	-2	-1,7	-3,4	0,6	-0,3	-1,9
Tanner	1	2	1	5	1	1

Comentarios:

- En nuestros casos existe una mejora de la talla actual respecto a la talla diana.
- La edad ósea avanza y se aproxima a la cronológica en los tres casos aunque es en el varón donde la progresión es más llamativa coincidiendo con una pubertad muy temprana.
- Disponer de un registro de pacientes con deficiencia primaria de IGF1 (tratados o no) nos permitiría adecuar nuestra actitud en función a variables fundamentales como son la pubertad y la maduración ósea.

P1/D2D3-035

EFFECTO DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON GH SOBRE LA LEPTINA, ADIPONECTINA Y RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL METABOLISMO LIPÍDICO EN NIÑOS PREPÚBERES, NO OBESOS, CON DEFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

M. Valle Jiménez¹, M.D. Cañete Vázquez², R. Martos Estepa³, R. Valle Martos⁴, Ramón Cañete Estrada⁵

⁽¹⁾ Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Valle de los Pedroches. ⁽²⁾ IMIBIC. Córdoba. ⁽³⁾ Centro Salud. Pozoblanco. Córdoba. ⁽⁴⁾ Facultad de Medicina. ⁽⁵⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. IMIBIC. HURS. Córdoba.

La hormona de crecimiento (GH) actúa en la regulación de la composición corporal, de los productos secretados por el tejido adiposo y sobre el metabolismo lipídico.

A estas sustancias liberadas por el tejido adiposo se les atribuyen importantes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, modulan la acción de la insulina, tienen efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos...

Resistencia a la insulina y productos liberados por el tejido adiposo pueden estar implicados en el desarrollo de las alteraciones lipídicas que se asocian al déficit de esta hormona.

El objetivo de este trabajo es analizar el efecto del tratamiento de la terapia sustitutiva con GH sobre estas variables y la relación entre estos productos del tejido, resistencia a la insulina y metabolismo lipídico, independientemente del efecto que el desarrollo puberal y la obesidad ejerce sobre estos parámetros.

Pacientes y métodos

Estudio observacional prospectivo en niños prepúberes, no obesos (IMC < p85), con estatura baja y DGH (n=36), tratados con GH

Se analizaron colesterol total, HDLc, LDLc, triglicéridos, Apo-A1, Apo-B, índice colesterol total/HDLc, insulina, glucosa, adiponectina y leptina.

Resultados

La edad al inicio fue de 11,02 ± 0,31 años y el IMC 17,3 ± 0,44, sin cambios significativos en el IMC en el estadio puberal y tras 6 meses con GH.

Los resultados se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación entre los resultados basales después de 6 meses de tratamiento con GH. Los resultados se expresan como la media ± E.E.M.

	Grupo GHD (basal) (n= 36)	Grupo GHD (tras 6 meses de trat ^o) (n= 36)	p
Colesterol total (mg/dl)	187,59 ± 5,09	179,31 ± 4,59	0,0063
LDLcolesterol (mg/dl)	118,01 ± 4,71	107,76 ± 4,03	0,0010
HDLcolesterol (mg/dl)	57,01 ± 1,42	57,69 ± 1,60	0,6562
Triglicéridos (mg/dl)	64,91 ± 3,57	69,31 ± 2,84	0,1179
Apo A-1 (mg/dl)	163,50 ± 3,51	157,69 ± 3,8	0,0611
Apo B (mg/dl)	77,12 ± 2,72	72,69 ± 2,33	0,0131
Colesterol t/HDLc index	3,36 ± 0,12	3,16 ± 0,09	0,0366
Glucosa (mmol/l)	4,45 ± 0,08	4,58 ± 0,07	0,2482
Insulina (μU/ml)	4,46 ± 0,36	7,18 ± 0,64	<0,0001
HOMA IR	0,823 ± 0,06	1,492 ± 0,13	<0,0001
Leptina (ng/ml)	4,002 ± 0,56	2,82 ± 0,42	0,0117
Adiponectina (ng/ml)	13,92 ± 0,80	13,18 ± 0,75	0,2087

En todas las variables cuantificamos los cambios tras de 6 meses de tratamiento y su posible asociación.

Se observó una correlación negativa y significativa entre los cambios en los niveles de insulina/índice HOMA-IR y los cambios en HDLc y Apo A1.

Las modificaciones en los niveles de adiponectina se asociaron de forma positiva y significativa los cambios de HDLc y Apo A1.

Las variaciones en la leptina se correlacionan significativamente con los cambios en los triglicéridos. Tabla 1. Comparación entre los resultados basales después de 6 meses con GH. Los resultados se expresan como la media \pm E.E.M.

Conclusiones

Aún sin modificaciones significativas en el IMC, productos del tejido adiposo y resistencia a la acción de la insulina parecen influir en las alteraciones lipídicas asociadas al DHG, mejorando con el tratamiento.

P1/D2D3-036

EFFECTOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS CON DÉFICIT DE GH TRAS TRATAMIENTO VS GRUPO CONTROL

M.D. Cañete Vázquez¹, F. Rubio Osuna², M.I. Valle Jiménez³, J. Caballero Villarraso⁴, R. Cañete Estrada⁵

⁽¹⁾ IMIBIC. Córdoba. ⁽²⁾ Facultad de Medicina y Enfermería. Córdoba. ⁽³⁾ Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Valle de los Pedroches. ⁽⁴⁾ Servicio de Análisis Clínicos. HURS. Córdoba. ⁽⁵⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. IMIBIC. HURS. Córdoba.

Objetivo.

Comparar y determinar la influencia de la GH en la composición corporal de niños prepúberes con crecimiento normal vs con DGH tras seis meses de tratamiento y correlacionar con parámetros cardiovasculares.

Pacientes y Métodos

Estudio observacional, prospectivo casos-control. Se incluyeron 81 niños prepúberes, entre 7 y 12 años, en dos grupos: Grupo casos: 40 niños con déficit de GH : 16 niños y 24 niñas DGH y Grupo control: 41 niños con crecimiento normal, 18 niños y 23 niñas, con edad 9.17 ± 1.62 años, apareados por edad y género.

Los casos se evaluaron al diagnóstico y a los seis meses tras tratamiento. La composición corporal se obtuvo por Bioimpedanciometría tetrapolar con Tanita B-18 y a los controles se hizo una evaluación. Se realizó una comparación mediante t de Student y una correlación de Pearson. Los resultados se expresan mediante la media \pm DE, considerándose significativo $p < 0,05$.

En los pacientes con de terapia con GH se compararon las mismas variables antes y después de tratamiento y se realizaron correlaciones con factores de riesgo cardiovascular.

Resultados.

Hubo un aumento en el peso ($p < 0.004$), masa ma-

gra ($p < 0.03$) y agua corporal ($p < 0.001$) asimismo disminución de la masa grasa ($p < 0.002$). Hubo correlaciones positivas de la masa magra con HDL y negativa con triglicéridos. En el análisis intercompartimental, se vio una disminución significativa en el tronco y aumento en las extremidades, de todos los parámetros de composición corporal.

Conclusiones.

El tratamiento con GH en niños deficitarios influye a corto plazo (seis meses) en la composición corporal. Aumenta el peso, la masa magra, el agua corporal y disminuye la masa grasa. Los niños con DGH tienen el tronco más concentrado y las extremidades más finas que los controles. y asimismo mejoran parámetros de riesgo cardiovascular. Tras seis meses de tratamiento, esta concentración del tronco disminuye y las extremidades aumentan.

P1/D2D3-037

VALORACIÓN DEL GROSOR RETINIANO MACULAR Y DE CÉLULAS GANGLIONARES EN NIÑOS TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

R. Giménez Gómez¹, D. Ríos Jiménez¹, M.D. Cañete Vázquez², R. García Catalán¹, R. Cañete Estrada¹

⁽¹⁾ Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁽²⁾ IMIBIC. Córdoba

Objetivo

El tratamiento con hormona de crecimiento tiene efectos tróficos sobre el globo ocular, los nuevos métodos diagnósticos podrían ser útiles para medir ese efecto in vivo.

Material y Métodos

Se examinaron los globos oculares de 8 niños con criterios de tratamiento para hormona de crecimiento. Se realizaron dos visitas, una al inicio del tratamiento y la segunda a los 6 meses. En ambas visitas se realizó exploración oftalmológica completa y tomografía óptica de coherencia (OCT). En la OCT se estudió el volumen macular y el volumen de la capa de células ganglionares de la retina.

Resultados

En todos los sujetos se observaron aumento del volumen macular y de la capa de células ganglionares. El volumen medio de la retina macular al inicio fue de 8.792 ± 0.3328 y a los 6 meses de 8.889 ± 0.3236 la diferencia fue significativa ($p < 0.0156$). El volumen medio de la capa de células ganglionares (CCG) de la retina fue de 1.11 ± 0.06547 y de 1.157 ± 0.07459 , la diferencia fue significativa ($p < 0.0078$). Además, se encontró una correlación positiva de carácter fuerte entre el volumen de la CCG inicial y el volumen de la retina inicial, rho de Spearman = 0,9 ($p = 0,002$); y de carácter modera-

do entre el volumen de la CCG final y el volumen de la retina final, rho de Spearman = 0,73 (p = 0,03).

Conclusiones

En niños tratados con Hormona de Crecimiento se ha encontrado un aumento del grosor retiniano macular y de la capa de células ganglionares de la retina estudiados por tomografía óptica de coherencia. Este hallazgo podría ser explicado por el efecto trófico de la GH en la retina humana.

P1/D2D3-038

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) Y SU EFECTO SOBRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDIACA

N. Cabrinety Perez, R. Pujadas Campman, A. Bel Pique

Sagrat Cor Hospital Universitario. Barcelona

Introducción

El Déficit de Hormona de crecimiento (DGH) se asocia al aumento de grasa corporal y adiposidad central, dislipemia, (cHDL bajo cLDL alto) disfunción endotelial y resistencia a la insulina.

El déficit de GH en pacientes adultos produce diferentes cuadros clínicos, entre los que se han descrito un deterioro en la función cardíaca y una mayor morbi- mortalidad cardiovascular,

Los pacientes adultos con DGH presentan un aumento del grosor de la intima-media (GIM) de la arteria carotídea marcador del desarrollo aterosclerótico temprano.

Objetivos

Estudiar la influencia de la terapia sustitutiva de GH sobre las estructuras y función cardíaca y el riesgo de Enfermedad Cardio-vascular en la edad adulta.

Material y Métodos:

Estudio prospectivo en 102 prepuberales edades 6,5 +/- 0.5 años (49 mujeres (M), 53 hombres (h) tratados con rhGh a dosis de 0,035 mg/KG/d hasta alcanzar talla adulta.

Y grupo control 97 prepuberales de edades 6.7 +/- 1.1 (47 (M) y 50 (H)

Se analizó al inicio del tratamiento, al año de iniciar tratamiento y al año de suspender tratamiento . Colesterol total, cHDL y cLDL, TA s/ d , frecuencia cardíaca, Ecográficamente se analizaron(General Electric Vivid sc) El Índice de masa ventricular izquierda (grs/ m2) Tabique Intraventricular (TIV) Pared Posterior (PP), Diámetro telediastólico (DTDVI) El análisis estadístico se realizó con SPSS 20. Pruebas empleadas: T Student, análisis de multivarianza U Mann-Whitney, correlación de Pearson.

Resultados:

El colesterol total, cHDL , cLDL, Tad/s e IMC des-

ciende de una manera significativa al año de tratamiento $p > 0.001$, no hay diferencias significativas en cuanto al sexo al inicio del tratamiento los niños con DGH tienen una menor Masa Ventrículo Izquierdo $p < 0.007$, En la edad adulta no existen diferencias significativas en relación grupo control

Conclusiones:

El tratamiento sustitutivo con GH en niños con DGH desde la infancia tiene una repercusión positiva en la edad adulta , reduciendo factores de riesgo cardiovascular, reduciendo la mortalidad

P1/D2D3-039

IMPORTANCIA DE LA CONSANGUINIDAD EN LA TALLA BAJA POR HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN SHOX

S. Muñoz Pérez¹, J. González de Buitrago Amigo¹, A. Izquierdo Martín², P. Pascual Moreno¹, T. Araujo García¹, A. González García¹

⁽¹⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Servicio de Pediatría. Cáceres. ⁽²⁾ Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Cáceres

Introducción:

Las alteraciones moleculares del gen SHOX constituyen la causa más frecuente de hipocrecimiento de origen monogénico. La relación genotipo-fenotipo es pobre, dando lugar a un amplio espectro fenotípico incluso en familias con la misma alteración. Presentamos dos casos de haploinsuficiencia de SHOX en familia con fuerte consanguinidad en la que podemos objetivar dicha variabilidad fenotípica.

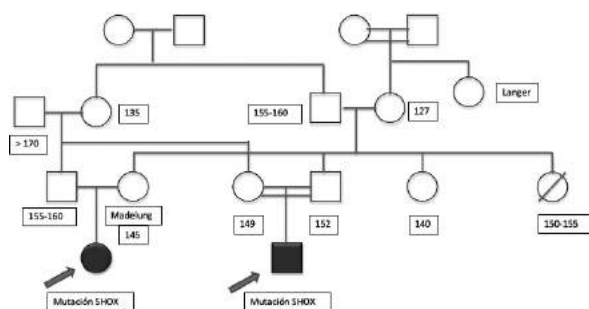
Caso 1:

Niño de 2 años y 6 meses derivado por talla baja. Etnia gitana. Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: destaca presencia de consanguinidad (padres primos hermanos) y de talla baja en ambas ramas (entre ellos, primo del padre diagnosticado de déficit de GH). En la exploración destaca talla en -1,97 DE, sin alteración en proporciones corporales. Estudio analítico general normal salvo IGF-1 disminuida. Retraso de un año en la edad ósea. Tras seguimiento clínico y analítico, manteniendo valores bajos de IGF-I, se realizan tests de estímulo de GH (normales). La asistencia de numerosos familiares a una de las revisiones permite objetivar talla baja disarmónica en varios así como deformidad de Madelung en una tía del paciente. El estudio molecular del gen SHOX revela mutación en heterocigosis. Inicia tratamiento con GH a los 3 años y 9 meses. Actualmente, con 6 años, presenta talla en -0,99 DE.

Caso 2:

Niña de 5 años y 3 meses, prima hermana del paciente anterior, derivada por talla baja. Antecedentes

tes personales sin interés. Padres primos hermanos. Madre con deformidad de Madelung. Aportan foto de tía de la madre con hipocrecimiento mesomélico severo. En la exploración física presenta talla en -2,94 DE y relación braza/talla alterada. Estudio analítico general normal y edad ósea acorde. El estudio molecular del gen SHOX muestra la misma alteración que en el primo. Inicia tratamiento con GH a los 6 años. Actualmente, 7 años y 10 meses y talla en -1,8 DE.



Discusión:

- Resaltar la importancia de una adecuada anamnesis, con realización de árbol genealógico y exploración física de familiares, especialmente si existe consanguinidad.
- Recordar que no es habitual encontrar deformidades óseas en prepúberes con haploinsuficiencia de SHOX. El estudio de familiares, especialmente mujeres, puede resultar clave en el diagnóstico.

P1/D2D3-040

VARIABILIDAD CLÍNICA DE LA ALTERACIÓN DEL GEN SHOX

N. Pacho Beristain, S. Iparraguirre Rodríguez, E. Blarduni Cardon, M. Imaz Murgiondo, J. Calzada Barrena, P. Di Franco Sio.

Hospital Zumarraga. Zumarraga.

Introducción

La talla es un rasgo genético que resulta de una compleja interacción a lo largo de todo el proceso de crecimiento de múltiples factores ambientales (exógenos) y genéticos (endógenos). Sin embargo, un pequeño porcentaje de los fracasos de crecimiento son consecuencia de la alteración de un único gen (herencia monogénica). Éste es el caso del gen SHOX (Xp22 y en Yp11.3; región PAR1: región pseudoautosómica del brazo corto) cuya función está relacionada con el crecimiento longitudinal de los huesos. Las anomalías del SHOX representan la causa monogénica más frecuente de talla baja y su déficit está implicado en diferentes formas clínicas de talla baja. Cuando la alteración se encuentra en heterocigosis (haploinsuficiencia) se pueden observar talla baja idiopática, talla baja asociada a síndrome de Turner y discondrosteosis de Léri-Weill

(LWD) y cuando la alteración se da en homocigosis provoca la forma más grave, la displasia mesomélica de Langer.

El fenotipo puede ser muy variable y frecuentemente inespecífico en la edad preescolar. El acortamiento mesomélico de las extremidades, si aparece, se da habitualmente en la segunda década de la vida. La exploración auxológica es fundamental para orientar la sospecha clínica de LWD en estos pacientes para lo que existe un score con 8 parámetros (Rappold y col), siendo los más importantes la envergadura y la talla sentada, relacionado ambos con la altura. Una característica clínica y radiológica es el incurvamiento del radio y la deformidad de Madelung.

Presentamos tres casos de LWD observados en nuestra consulta:

Ver imágenes CASO 1, CASO 2 y CASO 3, en la exposición del póster.

Discusión

Como observamos en nuestros casos, aun con la misma alteración molecular, el fenotipo puede ser muy variable.

En general, la afectación de la talla es mayor en adultos que en niños, por lo que resulta de vital importancia la valoración global del paciente junto a su familia, ya que en muchas ocasiones el fenotipo parental puede ayudarnos a orientar el diagnóstico. En nuestros casos se observa también una considerable variabilidad de la talla final con y sin tratamiento lo que induce a pensar en la diversa efectividad y respuesta a la GH de estos pacientes.

P1/D2D3-041

SÍNDROME DE MICRODELECCIÓN 1q21.1.

J. González Morla¹, E. Puerto Carranza¹, T. Vendrell Bayona², A.M. Cueto Gonzalez².

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría - Hospital de Palamós. ⁽²⁾ Servicio de medicina molecular y genética - Hospital Vall d'Hebron

Introducción:

El síndrome de microdelección 1q21.1 es un síndrome de reciente descripción con manifestaciones clínicas y fenotipo variable. Los signos clínicos más frecuentes aunque no constantes son: microcefalia, retraso del desarrollo o déficit intelectual leve, talla baja, dificultades en la alimentación sobretodo en los primeros meses de vida, dismorfismo facial discreto y en menos frecuencia anomalías oculares y estructurales del corazón. Se han descrito trastornos del espectro autista, esquizofrenia o déficit de atención con hiperactividad.

Se identifica por hibridación genómica comparada (GCH array) y solo se diagnostica por citogenética molecular.

Presentamos el caso clínico dos hermanos gemelos varones con fenotipo peculiar, talla baja proporcionada y déficit de atención con diagnóstico molecular de duplicación 1q21.1 y delección 1q21.1q21.2(2Mb).

Descripción del caso

A los 2 años de edad son remitidos a la consulta de endocrinología pediátrica por retraso de crecimiento.

Cuarta gestación gemelar de 36 semanas de padres sanos no consanguíneos. Talla paterna 160.5 cm(2.65DS), talla materna 161cm(-0.52DS). 1er gemelo PN 2250gr (-1.3DS) longitud 45cm (-1.6DS), PC 31.5 (-0.75DS). 2ºgemelo PN 1960 gr (-2.3DS), longitud 44cm(-2.3DS) PC 32cm (-0.46DS). Presentan dificultades en la alimentación.

Exploración física

1er gemelo: Peso 8.46 Kgr (-3.1DS), longitud 78 cm (-3.6DS) PC 47cm (-1.89DS). Fenotipo: facies peculiar con orejas pequeñas, simplificadas y desplegadas con lóbulos hipoplásicos, paladar alto, punta nasal ancha, filtrum aplanado. Genitales masculinos normoconfigurados, testes en bolsas 2cc. Sin otras alteraciones fenotípicas a destacar. Retraso psicomotor leve.

Edad ósea 2a. Bioquímica, marcadores de celiaquía y hormonas tiroideas normales. IGF1 79ng/ml. Cariotipo 46xy. Técnica Array-CGH(Agilent CytoGenomics V2.0,Agilent G4827A CGH,8X60k) con hallazgo de duplicación de aproximadamente 0.384 Mb de 1q21.1 y una delección de aproximadamente 0.87Mb a 1q21.1q21.2 con significación patológica.

2ºgemelo :Peso 8.280gr (-3.2DS), longitud 77cm (-3.9DS), PC 47.5cm (-1.48DS) con rasgos fenotípicos igual que su hermano ,pero con polidactilia preaxial de la mano derecha. Genitales masculinos normoconfigurados, testes en bolsas 2cc. Retraso psicomotor leve. Edad ósea 2a. Bioquímica, marcadores de celiaquía y hormonas tiroideas normales. IGF1 61 ng/ml. Cariotipo 46XY. Técnica Array-CGH con la misma anomalía que su hermano.

Conclusiones

La técnica Array-CGH ha sido de gran utilidad para el diagnóstico de esta entidad poco conocida.

P1/D2D3-042

DEFICIENCIA DEL GEN SHOX: REVISION DE NUESTRA CASUISTICA

S. Berrade Zubiri, M. Chueca Gindulain, T. Durá Trave, A. Sola Mateos, M.A. Ramos Arroyo, M. Oyarzabal irigoyen

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Introducción:

La deficiencia del gen SHOX se asocia a fenotipos clínicos de distinta severidad, que van desde displasias óseas evidentes como el S.de Leri-Weil hasta formas leves de baja talla armónica.

La mayoría de los casos son debidos a delecciones de una copia del gen y solo un 15-20% lo son por mutaciones

Objetivo:

Describir características clínicas y antropométricas de niños con alteración del gen SHOX controlados en consulta de endocrinología pediátrica de nuestro hospital

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de niños con alteración del gen SHOX diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Navarra desde el año 2010

Resultados:

Se estudian un total de 11 casos (2V/9M), con edad media al diagnóstico de 6.1 ± 2.9 años y edad actual de 10.5 ± 2.6 años. La longitud media al nacimiento fue de 47.6 ± 2 cm y talla media al diagnóstico -2.4 ± 0.5 sds.

9 casos tienen antecedentes familiares de baja talla y 3 casos alteraciones radiológicas (1 caso triangulación y 2 deformidad de Madelung).

En total, 9 casos han recibido tratamiento con GH. con una talla media al inicio de -2.46 ± 0.3 y una talla actual de -1.9 ± 0.39 sds.

El estudio genético del gen SHOX ha revelado 8 casos de delección, 2 duplicación y 1 mutación, con origen paterno en 4 casos, materno en 5 y de novo en los dos restantes.

A destacar que el diagnóstico del único caso de mutación se hizo tras la secuenciación del gen, solicitud realizada por la alta sospecha clínica (existencia de deformidad de Madelung) a pesar de disponer de un estudio previo de MLPA negativo

Comentarios:

- Bajas tallas de componente familiar pueden ser debidas a displasias óseas poco evidentes, por lo que hay que buscar siempre alteraciones clínicas y radiológicas sugestivas de esta patología, tanto en el niño como en los familiares directos

- El estudio genético con técnica MLPA sólo detecta delecciones y duplicaciones, por lo que será preciso completar el estudio con la secuenciación del gen en aquellos casos sugestivos de alteración del SHOX y MLPA normal

P1/D2D3-043**ESCOLIOSIS Y TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

L. Castro Feijoo¹, M.A. Diez Ulloa², M. Otero Fernández², J. Barreiro Conde³, P. Cabanas Rodríguez³, M. Pombo Arias⁴

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. IDIS. ⁽²⁾ COT. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ⁽³⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. ⁽⁴⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Universidad de Santiago de Compostela

Resumen:

Diferentes estudios sugieren que la GH puede aumentar el riesgo de progresión de la escoliosis. Wang and col. señalan una incidencia de un 4 % en estos pacientes, además de que la progresión es con frecuencia rápida y requiere una vigilancia especial por el médico tratante.

Objetivo:

Valorar evolutivamente la aparición/progresión de escoliosis en el paciente tratado con GH.

Pacientes y métodos:

Pacientes que cumplen criterios para la utilización de GH fueron evaluados por los servicios de endocrinología pediátrica y de traumatología. Se efectuó exploración clínica de la columna vertebral al inicio del tratamiento (técnicas de Adams y Bunnell), se realizaron posteriores revisiones periódicas, indicando radiografía cuando la sospecha clínica lo aconsejaba (asimetría en el test de Adams que se mantenía 6 meses). Se presenta el análisis de la evolución de 5 años de seguimiento.

Resultados:

Se evaluaron 25 pacientes. 9 casos se apartaron del análisis por falta del cumplimiento de las visitas control. De los casos excluidos, una paciente con síndrome de Prader-Willi suspendió el tratamiento con GH por escoliosis progresiva con una doble curva torácica que aumentó tan sólo en su componente torácico alto. Los 16 casos que continuaron el seguimiento son 9 varones y 7 niñas con los diagnósticos: DGH: 10pac; PEG: 4pac y deficiencia de SHOX: 2pac. Evaluación inicial: edad media: 6,53 años y SDS de talla: -2,88; actualmente el SDS es de +1,88. Cinco de los pacientes presentan discrepancia de longitud de extremidades inferiores menores de 1 cm. 4 pacientes curvas en el estudio radiológico: 3 de <10° que se mantuvieron estables (ninguno con asimetría clínica) y 1 de 27°; en un paciente con déficit de GH y PCI. 3pac. tenían antecedentes familiares de escoliosis, una de ellos con curva estable T9L3 de 6° premenárquica. Seis pre-

sentaron asimetrías menores en el test de Adams, ninguno con curva en el estudio radiológico y 3 de estos se normalizaron en el seguimiento

Conclusión: Los resultados del seguimiento de pacientes tratados con GH muestran la presencia anomalías en la exploración clínica o en radiografías que no se traducen en la mayoría de los casos en escoliosis.

P1/D2D3-044**UTILIDAD DE LA DETERMINACION DE LA CAPACIDAD INNATA DE RESPUESTA (IOR) AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CONTROLADOS HASTA TALLA ADULTA**

M. López Úbeda, A. de Arriba Muñoz, C. Vera Saez-Benito, L. Cardiel Valiente, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción

La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) es variable existiendo la necesidad de identificar predictores de buena respuesta. El objetivo del estudio es valorar la utilidad de la capacidad innata de respuesta o index of responsiveness (IoR) y su correlación con la respuesta clínica hasta talla adulta (TA).

Material y Métodos

Estudio retrospectivo longitudinal de 60 pacientes tratados con rhGH por déficit de GH (DGH, n=33) o pequeño para la edad gestacional (PEG, n=27) hasta TA. El IoR fue calculado mediante la herramienta de predicción de respuesta al tratamiento con rhGH iGRO (individual Growth Response Optimization). Variables analizadas: IoR, Talla genética (TG), talla, IGF-I, IGFBP-3, velocidad de crecimiento (VdC), pronóstico de crecimiento al inicio, 1º y 2º año, y TA. Estudio de correlaciones y de comparación de medias mediante el programa estadístico SPSS 18.0.

Resultados

La edad media al inicio del tratamiento fue de 8,22±2,11 años (DGH 8,96±1,99 y PEG 7,32±1,89); dosis inicial: 0,028 mgr/kg/día (DGH 0,026 y PEG 0,031); duración del tratamiento 5,82±1,89 años (DGH 5,18±1,45 y PEG 6,59±2,10). Existe una correlación positiva entre el IoR y el incremento de talla SDS (4º mes, 1º y 2º año), incremento de VdC en cms/año y SDS (1º año) para el grupo total y por subgrupos y con la ganancia de TA SDS en relación a la TG y a la talla inicial en el grupo total (tabla 1) y PEG y con la TA en el grupo PEG. En el DGH, también se observó una correlación entre el IoR y el incremento de los niveles IGF1 en el 1º año (p<

0,05). Los pacientes que muestran buena respuesta al tratamiento (incremento de talla SDS en el 1º año > 0,5 SDS y de VdC > 1 SDS y > 3cms/año) presentan un IoR significativamente mejor.

Conclusiones

La capacidad innata de respuesta (IoR) es un parámetro útil que se correlaciona positivamente con la respuesta clínica al tratamiento con rhGH y que permite optimizar el tratamiento de manera individualizada.

Tabla 1.

		R	p
IOR	Talla 4 meses – Talla inicio tratamiento SDS	0,445	0,000
	Talla 1º año – Talla inicio tratamiento SDS	0,778	0,000
	Vel.cto 1º año – Vel. cto pretratamiento SDS	0,587	0,000
	Vel.cto 1º año – Vel.cto pretratamiento cm	0,640	0,000
	Talla 2º año – Talla inicio tratamiento SDS	0,689	0,000
	Talla adulta – Talla genética SDS	0,307	0,017
	Talla adulta – Talla inicio tratamiento SDS	0,314	0,015

P1/D2D3-045

ALTERACIÓN DE BULBOS OLFATORIOS EN RELACIÓN CON HIPOCRECIMIENTO

C. Aranda Cazón, Olga Pérez Rodríguez, Diego López de Lara

Hospital Clínico San Carlos, Servicio de Pediatría. Madrid.

Introducción:

La asociación de talla baja y retraso puberal precisa una historia clínica exhaustiva que en ocasiones es la clave de determinados hallazgos. Presentamos un paciente que consultó por talla baja con sospecha de síndrome de Kallman por los hallazgos en la RMN cerebral.

Caso clínico:

Varón de 14 años y 9 meses con retraso ponderoestatural desde los dos años previos. Fue fruto de gestación a término con antropometría neonatal normal, vive en un centro de acogida desde hace varios años y tiene hábitos tóxicos (2-3 cigarros de marihuana diarios desde hace 3 años y 5 cigarros diarios de tabaco desde hace 5 años). Niega antecedentes familiares relevantes. Pesa 36.5 kg (-1.49 DE) y mide 149.5 cm (-2.48 DE; talla diana 175 cm +/- 5 cm), estadio I de Tanner con volumen testicular de 3 ml bilateral. Presenta retraso en edad ósea de dos años, cariotipo en sangre periférica 46 XY y gonadotropinas basales normales, sin respuesta en test de LHRH. En RM cerebral presenta discre-

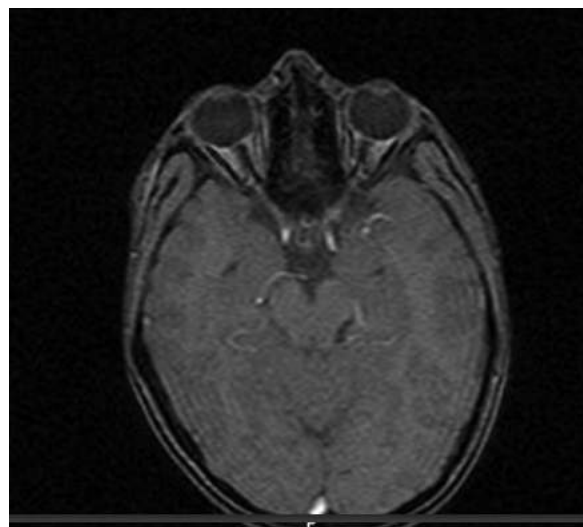
ta asimetría de bulbos olfatorios, siendo menor el derecho, sin anosmia. Se solicita estudio genético para síndrome de Kallman. En las revisiones periódicas persiste talla inferior al percentil 3 (-2,7 y -2.3 DE) con velocidad de crecimiento normal ($p > 99$, +3.4 DE), edad ósea retrasada con pronóstico de talla acorde a talla diana y desarrollo puberal lentamente progresivo. A los 17 años mide 160.9 cm (-1.94 DE) con estadio Tanner V (vol testicular 15 ml bilateral).

Discusión

La sospecha diagnóstica del Síndrome de Kallman se basa en la coexistencia de hipogonadismo y anosmia, observándose en la RM cerebral lesión de bulbos olfatorios por migración embrionaria interrumpida de las neuronas que sintetizan GnRH desde el epitelio olfatorio al hipotálamo. En nuestro paciente, al encontrarse la asimetría, se solicitó inicialmente estudio genético, aunque la posibilidad de su relación con consumo crónico de tóxicos inhalados sea muy probable. Evolutivamente la progresión puberal hace descartar el diagnóstico de Kallman.

Conclusión

Queremos destacar la posible relación del retraso puberal en un contexto de privación psicoafectiva y la asimetría de bulbos olfatorios con el consumo crónico de tóxicos inhalados, asociación aún no bien estudiada.



P1/D2D3-046

MODULACIÓN DE LA PUBERTAD Y MADURACIÓN ÓSEA EN PACIENTES PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL TRATADOS CON RHGH+ METFORMINA

M. Tirado Capistros, P. Casano Sancho, L. Ibañez Toda

Hospital Sant Joan de Déu (BCN)

Los pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) con crecimiento recuperador exagerado presentan co-morbilidades asociadas: resistencia a la insulina, pubarquia precoz, y pubertad adelantada, con posible menoscabo de talla final. Algunos niños PEG sin crecimiento recuperador tratados con hormona de crecimiento recombinante (rhGH), pueden presentar también esta secuencia. La metformina se ha utilizado en un ensayo previo controlado (FIS TRA131/EC11-417) en esta población, demostrando mejoría de parámetros endocrino-metabólicos sin modificar la respuesta al tratamiento con rhGH.

Objetivos:

Describir los efectos de la adición de metformina al tratamiento con rhGH en pacientes PEG. Comparar el crecimiento, timing puberal, y el perfil metabólico entre el grupo tratado con rhGH+metformina vs rhGH exclusivamente.

Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes controlados en Endocrinología HSJD (2010-2015). Criterios de inclusión: PEG con rhGH +/- metformina. Según protocolo de servicio, se contempla en la práctica clínica la adición de metformina (uso pasivo) en las siguientes indicaciones: pubertad avanzada y/o avance de edad ósea respecto a la edad cronológica.

Se revisan 38 pacientes puberales (39.5 % niñas, Tanner III-V) PEG en tratamiento con rhGH. Se comparan 20 pacientes con rhGH + metformina durante un promedio de 28 meses, con 18 pacientes con rhGH en monoterapia. En el grupo rhGH + metformina, se observó mayor velocidad de crecimiento y avance de edad ósea al inicio puberal con respecto al grupo control ($p < 0.05$). Sin embargo, el grupo metformina presentó un menor avance de EO respecto al control entre el segundo y tercer año de tratamiento ($p < 0.05$). No se observaron diferencias significativas en la duración de la pubertad, edad de menarquia, velocidad de crecimiento ni talla en Tanner IV (SDS respecto a talla media parental), ni tampoco en variables analíticas (IGF-1, HOMA, triglicéridos, lípidos)

Este estudio tiene como limitación el carácter observacional (no controlado ni aleatorizado). Sin embargo, los resultados preliminares indican que en aquellos pacientes con mayor aceleración del crecimiento y/o edad ósea al inicio puberal, la adición de metformina ralentiza la progresión puberal y la maduración sin modificar la velocidad de crecimiento, y por consiguiente, tiene el potencial de mejorar la talla final.

Diabetes

P1/D2D3-047

EFICACIA DE LOS INFUSORES SUBCUTÁNEOS DE INSULINA(ISCI) EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DM TIPO 1

J.J. Momblan De Cabo, J Gomez Llorente, A Bonillo Perales

Hospital Torrecárdenas. Almería

Introducción

Los ISCI son una alternativa terapéutica importante para el manejo de la DM tipo 1, con unas indicaciones claras como son la variabilidad glucémica, hipoglucemias repetidas, graves y no controladas, necesidad de dosis muy pequeñas de insulina y mejora de la calidad de vida.

Material y Métodos

Se analizaron la totalidad de pacientes con ISCI de un hospital de 3 nivel. Se recogieron los siguientes datos: edad media de diagnóstico, edad media de debút, edad media de implantación de ISCI, sexo, motivo de implantación ISCI, Hemoglobina glicosilada(HBA1C) antes de la implantación, al año y en el último año y otras enfermedades autoinmunes asociadas.

Resultados

El total de ISCI fueron de 20 (lo que supone un 10% de todos los pacientes con DM tipo 1 contratados en la consulta). El 45% fueron hembras. El motivo de la implantación fue el siguiente: variabilidad glucémica en el 80% de los casos, hipoglucemia en el 15% y necesidad de insulina a dosis muy pequeña 5%. La edad media cronológica fue de 11 años, con mínimo de 1 año y máximo de 14 años, la edad media de debút fue de 4.5 años (entre 1-12 años). Edad media de inicio de ISCI 4 años(entre 1 año y 13 años). Edad media desde debut e inicio ISCI 2.5 años(entre 0 y 13 años). La HBA1C media antes de la implantación fue de 8% al primer año de la implantación de 7.7% y en el último año 7.2%. En todos los casos mejoraron la variabilidad y la hipoglucemias rebeldes según los motivos de la implantación.

Conclusiones

En nuestra experiencia la eficacia de este tipo de tratamiento en la edad pediátrica es muy buena. Conseguimos bajar la cifra de HBA1C en un corto periodo de tiempo, disminuimos la variabilidad y la hipoglucemia y mejoramos la calidad de vida del paciente. En nuestro caso pensamos que la eficiencia ha sido muy buena aunque no tenemos disponibles estudios de coste-efectividad, que se realizaran en un futuro cercano.

P1/D2D3-048

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO INTENSIVO CON INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA PROVINCIAL

L. Galán Bueno¹, F.J. Arroyo Díez², V. Moreno Carbonell², M. Núñez Estévez², E. Gil Poch², E. Galán Gómez²

⁽¹⁾ Hospital Materno Infantil de Badajoz, Servicio de Pediatría y sus Áreas específicas ⁽²⁾ Hospital Materno Infantil, Badajoz

Introducción

La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) constituye una buena alternativa de tratamiento cuando con múltiples dosis de insulina (MDI) no se alcanzan los objetivos del tratamiento. Existen indicaciones precisas para orientar la adecuada selección de pacientes. Los dispositivos cuentan con múltiples sistemas de seguridad, pero pueden existir complicaciones técnicas con cierta frecuencia.

Objetivo

Analizar algunos aspectos epidemiológicos de los pacientes que reciben tratamiento con ISCI en nuestro hospital, así como las complicaciones técnicas que han presentado.

Material y método

Estudio transversal, observacional y retrospectivo, con análisis descriptivo. Incluidos los pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI en seguimiento en nuestras consultas a fecha de 16 de Junio de 2015. Creación de la base de datos y análisis estadístico con el paquete IBM SPSS versión 23.0

Resultados

Reciben tratamiento con ISCI 42 niños (26,1%). La edad media de implantación de ISCI ha sido de 8.82 ± 4.45 años, la mayoría con edades entre 10 y 15 años (38,10%). Las indicaciones de implantación han sido diversas. El tiempo medio de evolución desde el debut hasta el inicio de ISCI ha sido 4.2 ± 3.1 años. Del total de niñas un 37,3% tienen ISCI, de los niños un 16,3%.

Se han registrado problemas técnicos en un 67,5% de pacientes, la mayoría relacionados con el catéter. Se han constatado 1 episodio de cetoacidosis grave, 4 de hiperglucemia sin cetosis y 2 de hiperglucemia con cetosis. Se ha precisado retirada de ISCI en 4 pacientes.

Conclusiones

El 26,1% de nuestros pacientes con DM1 reciben tratamiento con ISCI. Las causas más frecuentes de instauración de ISCI en nuestra serie han sido "Hipoglucemias frecuentes, inadvertidas y/o limitantes" e "inestabilidad glucémica y/o perfil de

glucemia caótico a pesar del tratamiento intensivo optimizado con MDI". La edad media de inicio de ISCI es de 8,82 años. Proporcionalmente, las niñas tienen más del doble de bombas que los niños. Los problemas técnicos registrados con más frecuencia son relacionados con el catéter, en pocos casos con transcendencia clínica. Nuestra experiencia en cuanto al alcance de los objetivos previstos y la adherencia al tratamiento en general es buena.

ANEXO.

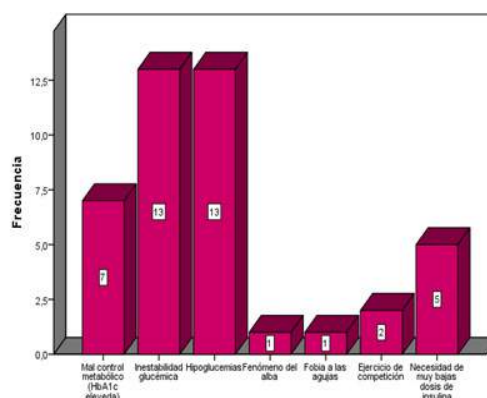


Figura 3. Indicación de instauración de terapia con ISCI

P1/D2D3-049

LOS AUTOANTICUERPOS COMO MARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA DIABETES TIPO1

B. Mayoral González¹, I Riaño Galán², E Menéndez Torre³, C Rodríguez Dehl²

⁽¹⁾ Hospital Cabueñes/pediatría. ⁽²⁾ Hospital San Agustín. Avilés. ⁽³⁾ Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción:

La diabetes autoinmune se caracteriza por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos.

Durante este proceso, que puede durar varios años, se detectan anticuerpos que reconocen moléculas de los islotes que actúan como antígenos. Se ha sugerido que la presencia de autoanticuerpos permite la predicción de la diabetes tipo1 (DM1)

Objetivo:

Conocer si la presencia de uno o más autoanticuerpos al debut de la DM1 influye sobre el tiempo de evolución desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico.

Material y métodos:

Estudio observacional y descriptivo de niños y jóvenes menores de 40 años, residentes en nuestra comunidad, ingresados al debut de su enfermedad en los hospitales públicos entre 1 de enero 2002 y 31 de diciembre 2011. Fuente primaria: códigos de

la CIE9 del Servicio de Archivos Clínicos y de los servicios especializados de los Hospitales. Fuente secundaria: registros de la historia informatizada de Atención Primaria. Se recoge información sobre edad, sexo, síntomas previos al inicio y su duración, así como los parámetros bioquímicos característicos, Ac antiGAD y antiIA2. Análisis estadístico Stata/IC 13.1.

Resultados:

Se han incluido 308 casos, con edad media al debut de 21,7 años (DE 10,6) y tiempo medio de evolución 19,6 semanas (DE 34,9). Los Ac antiGAD fueron positivos en 260 pacientes (82,5%) y los antiIA2 161 (51,1%). Los menores de 18 años eran 117, con edad media al debut de 9,9 años y tiempo medio de evolución 4,7 semanas.

Los Ac antiGAD fueron positivos en 78 (84,4%) y los antiIA2 en 58 (73,4%).

Considerando toda la población no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas tanto si consideramos la asociación entre tiempo de evolución (TE) con antiGAD (p 0,68), con antiIA2 (p 0,3) o con ambos (p 0,17).

Tampoco hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa en los menores de 18 años entre TE y la presencia de antiGAD (p 0,18), con antiIA2 (p 0,77), o con ambos (p 0,99).

Conclusiones:

En nuestra población de personas con diabetes tipo 1 las diferencias en el tiempo de evolución desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico no se relacionan con la presencia de autoanticuerpos.

P1/D2D3-050

HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR CORTICOIDES EN PACIENTE CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

S. Galbis Soto¹, P. Bahillo Curieses², M.A. Guillén Pérez¹, H. González García³, M.J. Martínez Sopena², F. J. Alvarez Guisasaola³

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, sección Endocrinología pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ⁽³⁾ Servicio de Pediatría, sección Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción:

La hiperglucemia inducida por corticoides es un problema infravalorado tanto por lo que se refiere al diagnóstico como al tratamiento. La prevalencia de la diabetes esteroidea varía en diferentes estudios entre el 5 y el 25%.

Caso clínico:

Paciente de 14 años 2 meses con hiperglucemia en el contexto de tratamiento corticoideo prolongado.

Sin antecedentes familiares de interés. Antecedentes personales: Diagnóstico de glioma cerebral de alto grado a nivel de tronco-encéfalo a los 13 años 6 meses. Tratamiento con corticoterapia desde el inicio, radioterapia durante 3 meses y posteriormente quimioterapia oral paliativa antiangiogénica (talidomida, etopóxido y celecoxib). Trombosis venosa profunda de vena poplítea derecha con TEP bilateral. Hidrocefalia obstructiva secundaria a progresión tumoral (derivación ventrículo-peritoneal). Hallazgo a los 8 meses de tratamiento con corticoides (máxima dosis 0.5 mg/kg/día) de hiperglucemia (rango de 250 - 400 mg/dl), sin presentar clínica de poliuria, polidipsia ni pérdida ponderal. A la exploración presenta peso 59.9 kg (Pc 70), talla 155 cm (-0.9 DS), IMC 24.93 kg/m² (+1.11DE), TA 124/94, aspecto cushingoide, estrías de distensión violáceas en abdomen y extremidades y alopecia. Exploraciones complementarias: Hemograma normal. Bioquímica sanguínea: glucemia 291 mg/dl, insulina basal 12.24 UI/ml, péptico C 3.30 ng/ml, HbA1c 6.9 %. Gasometría: pH 7.54, pCO₂ 27, HCO₃ 23. Cetonemia 0.1 mmol/l. ICA, IAA y GAD negativos. Se instaura dieta en raciones e insulino-terapia subcutánea con MDI con insulina Detemir en dos dosis e insulina Lispro preprandial través de Insuflon®. Precisa hasta un máximo de 1,2 UI/kg/día de insulina para mantener glucemias dentro de objetivos. Tras disminución de pauta de corticoterapia, permite disminución de dosis total de insulina. Se realiza RMN de columna por dolores lumbares: aplastamientos-fracturas vertebrales en región dorso-lumbar en probable relación a osteopenia por corticoterapia prolongada. Actualmente en paciente se encuentra en tratamiento paliativo con dexametasona (0.05 mg/kg/día), cloruro mórfico, pregabalina, fentanilo, insulina y escitalopram.

Conclusiones:

Los principales factores de riesgo para la hiperglucemia inducida por corticoides son las dosis y la duración del tratamiento. Es fundamental la monitorización de la glucemia en aquellos pacientes a los que se les indique tratamiento con corticoides en dosis medias-altas.

P1/D2D3-051

CARACTERÍSTICAS AL DEBUT Y EVOLUCIÓN POSTERIOR DEL CONTROL METABÓLICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1

A. Portela Liste, S. Alonso Martín, G. González Hernández, E. Pozo García, B. Gómez Álvarez, J.M. Rial Rodríguez

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candalaria. Santa Cruz de Tenerife

Se ha descrito que la forma de debut de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) condiciona la reserva pan-

creática residual y la evolución posterior del control metabólico.

Objetivos

Se analizan las características al debut de 57 pacientes diagnosticados de DM1 desde 2010 a 2012, así como la evolución en los dos años siguientes de su control metabólico y necesidades de insulina. Se analiza la correlación entre los datos al debut y las necesidades de insulina y HbA1c dos años después (Coeficiente de correlación de Pearson).

Resultados

La edad al debut fue de 8,4 años (1-14), 53% varones, 72% prepuberales. La clínica precedió al debut durante un periodo menor o igual a 7 días en el 79%. La pérdida media de peso previa fue de 2.2 kg (0-5). 19 de los pacientes (33%) debutaron en cetoacidosis (CAD). Las necesidades de insulina tras la estabilización fueron de 0.79 (0.26-1.87) U/Kg/día. La pauta de insulina prescrita al alta fue basal-bolus en el 96%. A los dos años, las necesidades de insulina eran de 0.76 (0.35-1.4) U/kg/día, y la HbA1c de 7.56 (5-13) %.

La incidencia de CAD al debut es mayor en los pacientes más jóvenes, siendo la media de edad de 4,3(1,3-6,4) años. Los niveles de HbA1c son mayores en el debut y a los 2 años en el tercil superior de edad. El debut en CAD y la edad correlacionan con mayores requerimientos de insulina posteriores. Se halla una correlación negativa de los niveles de péptido C iniciales con las necesidades de insulina a los dos años.

Comentarios

El valor predictivo de las características del debut de la DM1 para el control metabólico posterior ha sido analizado en distintas publicaciones. En nuestra serie se confirma el efecto de la CAD en las necesidades de insulina a los dos años. La correlación negativa de péptido C con las necesidades posteriores de insulina es la más significativa de las encontradas, siendo su valor predictivo de posible utilidad en la práctica diaria.

CORRELACIONES		
	HbA1c 2º año	Insulina /kg 2º año
Edad al debut	0,00	0,19
CAD al debut	0,06	0,23
Péptido C	-0,01	-0,42
Ac GAD	-0,05	0,07
Ac IA2	-0,21	0,02
Insulina Kg debut	0,13	-0,05

P1/D2D3-052

NO TODA HIPERGLUCEMIA EN LA INFANCIA ES DIABETES TIPO 1

S. Iparraguirre Rodriguez, N. Pacho Beristain, J. Calzada Barrena, P. Di Franco Sio, M. Imaz Murguiondo, A. Perez Saez

Hospital de Zumarraga

La Diabetes tipo MODY es, tras la diabetes tipo 1, la diabetes más frecuente en la infancia. Tiene una patrón de herencia autosómico dominante y clínicamente se comporta como una diabetes tipo 2, sin cetoacidosis al comienzo. Para su diagnóstico se necesita un alto índice de sospecha, teniendo en cuenta la historia familiar, la edad de aparición, el grado de hiperglucemia y la ausencia de anticuerpos antipancreáticos. En la diabetes MODY 2 el defecto se encuentra en el gen de la glucocinasa, presentan una hiperglucemia leve o moderada, asintomática, no progresiva y con poco riesgo de desarrollar complicaciones micro/macrovaskulares y no precisan tratamiento específico excepto en el embarazo. Presentamos una familia con diagnóstico de Diabetes MODY 2 en seguimiento en nuestro hospital.

Paciente mujer de 10 años y 4 meses remitida para estudio por control analítico en ayunas con glucemia de 131 mg/dl y repetida de 123 mg/dl con HbA1c 6.8%.

Antecedentes familiares: Padre diagnosticado entorno a los 20 años de Diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina. Abuelo DM tipo 2 con ADO, varios tíos del padre DM tipo 2. Hermana del padre diagnosticada de DM tipo 2 en los embarazos, tratada con insulina. Posterior mente tratamiento con metformina, suspendido tras diagnóstico de diabetes MODY 2.

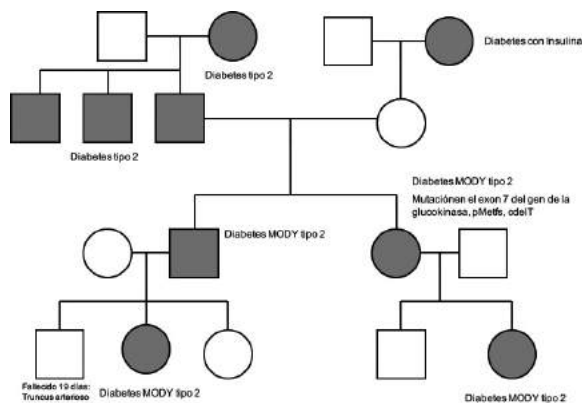
Dados los antecedentes familiares y ante sospecha de Diabetes MODY 2 se solicita estudio genético (anticuerpo antipancreáticos negativos, insulina 50, péptido C 5.1). El estudio genético detectó tanto en la paciente como en el padre, mutación en el exón 7 del gen de la glucocinasa (pMetfs, cdel T). El estudio genético de la hermana resultó negativo.

La prima de la paciente presenta la misma mutación.

Conclusiones

La hiperglucemia se ha convertido un motivo frecuente de derivación y estudio en consultas de endocrinología pediátrica. El enfoque diagnóstico depende del contexto en el que se encuentre. Una hiperglucemia asintomática obliga a un diagnóstico diferencial más amplio. Es imprescindible una buena historia clínica con antecedentes familiares; dada su herencia autosómico dominante, gene-

ralmente una de las ramas familiares del paciente estará afectada. La importancia del diagnóstico radica en evitar tratamientos crónicos e innecesarios en estos pacientes.



P1/D2D3-053

DIABETES MELLITUS TIPO2 EN EDAD PEDIÁTRICA. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO Y VALORACIÓN DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS Y MORBILIDAD CARDIOVASCULAR

B. Gómez Álvarez, D. Hernández Marrero, JG. Oliva García, JM. Rial Rodríguez, S. Alonso Martín, G. González Hernández

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC). Santa Cruz de Tenerife

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) esta jugando un papel cada vez más importante en la edad pediátrica. Se ha relacionado con presencia de comorbilidad cardiovascular y aparición temprana de algunas complicaciones crónicas lo que hace que pueda requerir un seguimiento específico y diferente al de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1(DM1).

Objetivos:

Estudiar la evolución de la enfermedad, presencia de comorbilidad cardiovascular y aparición de complicaciones crónicas en una serie de pacientes DM 2 que debutaron en edad pediátrica.

Material y métodos:

Se realizó una revisión retrospectiva de la historia clínica de todos los pacientes que debutaron entre los 5-14 años con DM 2 en nuestro área hospitalaria entre el periodo 2000-2015. Posteriormente se citó a dichos paciente en consultas y se valoraron en ese momento las medidas antropométricas, tratamiento, HbA1c y la presencia de comorbilidad cardiovascular (HTA, dislipemia) y de complicaciones crónicas.

Resultados:

N=8. Tiempo de evolución de la diabetes: 7,1 años.

La evolución cronológica detallada de las variables clínicas y analíticas se recoge en la tabla 1. El control metabólico era óptimo ($HbA1c < 7\%$) en sólo 2 de los pacientes (los únicos que practicaban ejercicio físico de forma regular), en tanto que persistía el sobrepeso/obesidad en el 100% de la muestra. Se constató retinopatía diabética leve en una niña con DM-2 de 9 años de evolución.

*El sujeto A no acudió a la consulta de revisión. Se reviso las características de la última consulta a la que acudió.

D:DIETA. E:EJERCICIO. M:METFORMINA.

I:INSULINA

		A	B	C	D	E	F	G	H
Al debut	EDAD	14,05	10	13,2	13	11,9	13,8	9,6	13,02
	AÑO DE DIAGNÓSTICO	2000	2006	2006	2007	2007	2007	2010	2012
	SEXO	Niño	Niña	Niña	Niña	Niño	Niño	Niña	Niño
	P PESO	98	100	99,1	99,9	91,6	99,9	98,3	100
	DS IMC	1,8	5,2	1,2	3,3	2,1	4,4	2,2	3,2
	% P/T	129,9	187,2	134,8	163	123,1	175,7	133	145,3
	HbA1c	6,8	10,8	6,7	10,5	12,2	7,6	13	9,3
	HTA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	DISLIPEMIA	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO
	P. HEPÁTICO	N	A	N	N	N	N	N	N
	TRATAMIENT.	D+E	M	M	M+I	M+I	M	M+I	M+I
Última Visita	AÑOS DE EVOLUCIÓN	2*	8	10	9	9	9	6	3
	P PESO	96,36	97,8	99,83	99,96	94,61		97,75	99,97
	DS IMC	1,47	3,22	1,89	4,24	1,97		2,64	2,17
	%P/T	96,36	151,3	149,9	166,9	132,6		142,15	149,9
	EJ. FÍSICO	SI	NO	NO	NO	NO		SI	SI
	HbA1c	6,8	8,3			9		7,4	6,1
	HTA	NO	NO		NO	NO		NO	NO
	DISLIPEMIA	-----	SI			SI		NO	NO
	P. HEPÁTICO	-----	NO			NO		NO	NO
	RETINOPATÍA	NO	NO	NO	SI	NO		NO	NO
	NEFROPATÍA	NO	NO			NO		NO	NO
	POLINEUROP.	NO	NO	NO	NO	NO		NO	NO
	TRATAMIENT.	D+E	M		NO	I+M		I	M

Conclusiones:

La evolución clínica de la DM-2 en niños es mala (escasa mejoría en términos de reducción de HbA1c y peso y aparición precoz de complicaciones crónicas), lo cual nos obliga a replantear el programa de atención a estos pacientes, en vistas a mejorar la adherencia terapéutica y los resultados clínicos

P1/D2D3-054

DEBUT DE DIABETES TIPO 1, LA PUNTA DEL ICEBERG

M.E. Orós Milián, MJ. Alcázar Villar, MJ. Rivero Martín, D. Montes Bentura, J. Barrio Torres, C. Alfaro Iznola

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

El Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA) consiste en una serie de alteraciones genéticas que conducen a la disfunción del sistema inmune, con destrucción de glándulas endocrinas y pérdida de función. Además pueden presentarse alteraciones autoinmunes en órganos no endocrinos.

En el SPA tipo II se combina: insuficiencia adrenal autoinmune, tiroiditis autoinmune y diabetes tipo 1. Pueden aparecer menos frecuentemente enferme-

dad celiaca, miastenia gravis, hipogonadismo primario, vitíligo o anemia perniciosa.

Presentamos el caso de una niña de 12 años diagnosticada de SPA tipo II.

Caso clínico

Niña de 12 años diagnosticada de diabetes tipo 1 el mes previo, que acude a control clínico. Antecedente de hipotiroidismo primario autoinmune desde los 6 años de edad, con incremento progresivo de TSH y del título de anticuerpos, precisando dosis crecientes de L-Tiroxina.

En analítica al debut diabético se detectan anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomiso IgA positivos. Estudio genético de HLA DQ08 y HLA DQ02 positivos y endoscopia compatible con estadio I de Marsh, encontrándose la paciente asintomática, por lo que no se retira el gluten.

Antecedentes familiares: madre diagnosticada de hipotiroidismo primario autoinmune y diabetes tipo 1 desde la gestación.

En esta visita para control de su diabetes se objetiva tinte bronceado de la piel e hiperpigmentación de encías, encontrándose la paciente asintomática.

Dada la asociación clínica, con la sospecha de SPA tipo II, se solicitan anticuerpos antiadrenales y test de estimulación con ACTH.

Veinticuatro horas antes del test, inicia vómitos sin posibilidad de tolerancia oral, asociado a cuadro febril.

En analítica presenta cortisol basal de 2,28 ug/dl, hiponatremia (127.5 mmol/l), normokalemia y glucemia normal.

Con el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda se instaura tratamiento.

Conclusiones:

- La aparición de alteraciones de tipo inmunitario asociadas debe hacernos pensar en SPA.
- El intervalo variable entre la aparición de las diferentes patologías justifica la monitorización de estos pacientes.
- El tratamiento de la diabetes se complica por el efecto de la hidrocortisona.
- El SPA tipo II es un trastorno multifactorial y poligénico, por lo que no se recomienda realizar estudio genético. Estaría indicado seguimiento en familiares de primer grado de los pacientes afectos.

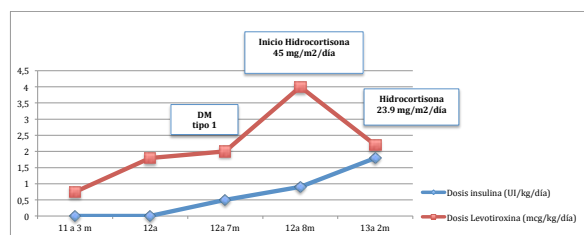


Gráfico 1: Evolución de dosis de insulina (UI/kg/día) y Levotiroxina (mcg/kg/día)

P1/D2D3-055

ENFERMEDAD DE BEHCET Y DIABETES TIPO I: UNA ASOCIACIÓN MUY INFRECUE EN EDAD PEDIÁTRICA

I.M. Mayordomo Morales, B Ruiz de Zarate Sanz, I.P Fernández Viseras, M.A Santos Mata, FJ Macías López

Hospital S.A.S Jerez de la Frontera

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) es una enfermedad crónica asociada frecuentemente a otras enfermedades autoinmunes; enfermedad tiroidea, enfermedad celiaca, gastritis autoinmune, insuficiencia suprarrenal y vitíligo. La enfermedad de Behcet (EB) es una enfermedad autoinmune. Se trata de una vasculitis crónica multisistémica caracterizada por la triada de aftas orales, úlceras genitales y uveítis de carácter recidivante.

Es posible pensar que su asociación con la DM tipo 1 sea más frecuente de lo recogido en la bibliografía revisada.

El objetivo de nuestra comunicación es la aportación de un caso clínico de DM 1 asociado a EB.

Caso clínico

Niño de 11 años de edad, con antecedentes de Bronquitis de repetición y diagnosticado de EB a los 5 años de edad con HLA B51 positivo en tratamiento con carbenoxolona bucal, corticoides tópicos, flurbiprofeno y prednisolona oftálmico. Nunca precisó esteroides orales ni parenterales en los brotes. A los 11 años debuta con síndrome de poliuria-polidipsia, polifagia y pérdida de peso con glucemia 458 mg/dl, glucosuria 2000 mg/dl, cetonuria 0 mg/dl y Beta Hidroxibutírico en sangre capilar < 1 mg/dl, HbA1c 8,6%, Péptido C 0,32 ng/ml, anticuerpos antiGAD 5,4 U/ml e IA2 0,75 U/ml, ICAs negativos y tipaje HLA DR4/DQ8 asociado a DM 1. Perfil Tiroideo normal, Ac antitiroideos, Ac IgA anti-gliadina e Ig A antitransglutaminasa y Ac anti células parietales negativos, 25 OH vitamina D 30 ng/dl. Se inició terapia con perfusión continua de insulina y rehidratación intravenosa. En 24 horas comienza terapia Bolus-Basal con I. Glargina y Lispro, dieta diabética de 2000 calorías según cálculos de raciones de HC, siguiendo control metabólico aceptable, precisando incremento del 10 al 20% de la insulina basal y bolos correctores en los brotes de su EB.

Comentarios

La EB es una rara enfermedad multisistémica que se observa principalmente en varones adultos. Su prevalencia en España se acerca a 5 /100.000 habitantes, siendo mucho menos frecuente en la edad pediátrica.

Son excepcionales los casos documentados en la literatura revisada de la asociación de DM 1 y EB.

Es posible que ambas entidades puedan compartir similares características autoinmunes etiológicas.

P1/D2D3-056

QUEIROARTROPATÍA DIABÉTICA EN ADOLESCENTE CON BUEN CONTROL METABÓLICO

M.D. Romero Pérez, I.M. González León, J.A. Bermúdez de la Vega, J.A. Conejero Casare

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción:

La queiroartropatía diabética se caracteriza por la deformidad en flexión de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, sobre todo del cuarto y quinto dedo. Se asocia a mal control glucémico mantenido y larga evolución de la diabetes. Aunque su fisiopatología es desconocida, es un potente predictor de complicaciones microvasculares.

Caso clínico:

Adolescente de 14 años con deformación progresiva del quinto dedo de ambas manos de 6 meses de evolución, no dolorosa y sin limitación para las actividades cotidianas. Diagnosticada de Diabetes mellitus tipo 1 a los 10 años, con buen control metabólico, HbA1c <7 en los primeros años y HbA1c media de 7.4% en el último año, debido a un fenómeno del alba. Con esta indicación y por realizar natación de competición, inicia terapia con ISCI a los 4 años del debut.

Entre los antecedentes familiares destaca el diagnóstico de artrogriposis distal en el padre y un hermano de la paciente.

Valorada por la Unidad de Rehabilitación Infantil, mostraba incurvación en varo de 10° de la falange distal y flexo de IFP de 60° del quinto dedo de ambas manos. El "signo del predicador" (el paciente es incapaz de oponer por completo las superficies palmares de los dedos con las manos en posición de rezo) y el "signo de la mesa" (incapacidad para apoyar la mano totalmente plana sobre la superficie de una mesa) fueron positivos. El resto de articulaciones conservaban su rango articular y no presentaban limitaciones funcionales. Con el diagnóstico clínico de queiroartropatía diabética, inició tratamiento mediante elongaciones pasivas de musculatura flexora, movilizaciones activas de antagonistas y ortesis pasiva.

Discusión:

Las manifestaciones reumáticas en manos diabéticas se asocian con la duración de la enfermedad, el pobre control metabólico y la presencia de complicaciones microvasculares.

El diagnóstico se establece a través de la exploración física. La medición de la restricción articular mediante el goniómetro es el "gold standard", pues los hallazgos ecográficos no son específicos.

En nuestro caso, el excelente control glucémico y la duración de la enfermedad no justificarían esta manifestación, por lo que deben existir otros factores implicados en la patogenia aún desconocidos.

P1/D2D3-057

ESTUDIO DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN UNA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y COMPARACIÓN CON POBLACIÓN CONTROL

A. Ramajo Polo, C. Sánchez-Villares Lorenzo, M. Martín Alonso, P. Prieto Matos, L. Castro Corral, F. Manzano Recio

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) puede cursar con alteraciones hepáticas muy diversas, sin embargo, existe poca bibliografía publicada sobre el estudio de la función hepática en pacientes diabéticos.

Objetivos:

Describir la función hepática y su correlación con parámetros clínicos y antropométricos en DM1 comparándolos con los de una población control sin enfermedades autoinmunes ni hepáticas.

Pacientes y métodos:

Estudio observacional de casos y controles de 89 pacientes con DM1 y 89 controles sin DM1 con similares características. Se recogen datos antropométricos y transaminasas, tanto al debut de la DM1, como en un momento concreto de su evolución.

Resultados:

Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AST entre la población con DM1 en un momento concreto de su evolución y la población control (21.05 ± 5.72 / 23.36 ± 6.11 U/L, $p = 0.01$), sin existir diferencias si comparamos los pacientes con DM1 al debut y la misma población control (25.12 ± 8.05 / 23.36 ± 6.11 U/L, $p = 0.12$). Se observa una correlación negativa entre AST y edad, tanto en casos como en controles ($r = -0.580$ / $r = -0.482$; $p < 0.01$) (Figura 1). Se realizan comparaciones dividiendo la muestra por pubertad, encontrando las mismas diferencias en la AST independientemente de que tengan o no pubertad. Además se objetiva que la AST disminuye en la muestra de DM1 en función del tiempo de evolución de la enfermedad, ($r = -0.343$; $p < 0.01$). No se hallan otras diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones:

Los niveles de AST son menores en diabéticos que en controles, independientemente de la edad y del estadio puberal. La presencia de AST en el tejido pancreático podría explicar éstas diferencias. Se

plantea la hipótesis de que tras el debut de DM1, la cantidad de AST que pertenece al páncreas, va desapareciendo progresivamente según disminuye la masa pancreática. No se encuentran diferencias de AST entre DM1 al debut y controles, probablemente porque ambos grupos no son homogéneos en ese momento y la mayor media de edad en controles, determina unos niveles menores de AST que los pacientes con DM1 al debut.

P1/D2D3-058

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE PACIENTES SEGUIDOS CON DIABETES TIPO 1

P. Sevilla Ramos, M. Alija Merillas, F.J. Martín Gómez, A. Asensio Ruiz, C. Nafría Prada, G. Galicia Poblet

Hospital Universitario De Guadalajara

Introducción:

La diabetes tipo 1 (DM1) es una patología frecuente en consulta de endocrinología, el conocimiento de su forma de diagnóstico, evolución y eventos asociados puede favorecer su mejor entendimiento y manejo.

Objetivo:

Describir las características clínicas y analíticas de los pacientes con DM1 seguidos en consulta de un hospital de nivel 2.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de pacientes entre 0-15 años con diabetes tipo 1 seguidos en consulta. Variables analizadas: sexo, edad, péptido C, HbA1C y estación al diagnóstico, tipo de debut, episodio estresante previo, antecedentes familiares de DM1, presencia de autoinmunidad pancreática (IA2, AAI, GAD), desarrollo de otras enfermedades autoinmunes, tiempo de evolución y HbA1C media en último año.

Resultados:

Se recogieron datos de 58 pacientes, 53.4% mujeres, edad media al diagnóstico 7.3 \pm 2.8, HbA1C media al diagnóstico 11.6% \pm 2, péptido C 0.44 \pm 0.32 ng/ml. El 91.4% de los pacientes presentaba autoanticuerpos pancreáticos positivos y 8.6% negativos. El 36.2% de los pacientes presentaron situaciones estresantes previas al diagnóstico: 17.2% separación de padres, 10.3% inmigración, 5.2% paro de padres, 1.7% nacimiento de hermano. El 10.3% de los pacientes presentaba familiar de primer grado con DM1. Forma de debut: 36.2% cetoacidosis (CAD), 56.9% cetosis, 6.9% hiperglucemia. Estación al diagnóstico: 36.2% invierno, 31% primavera, 4% verano, 25.9% otoño. Tiempo de seguimiento medio 3.4 años \pm 2.5, HbA1C me-

dia en el último año 7.16% \pm 0.61. El 12.1% (N=7) de los pacientes fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (2 diagnóstico previo al debut, 3 coincidiendo con debut diabético y 2 en el 1º año de seguimiento). Un 20.7% de los pacientes presentaron anticuerpos antitiroideos positivos. El 42.9% de los pacientes con situación estresante presentó CAD al debut. Ningún paciente con autoinmunidad pancreática negativa presentó CAD al diagnóstico.

Conclusiones:

La frecuencia de autoinmunidad pancreática negativa en nuestra serie es similar a otras descritas, no apreciándose CAD en ningún paciente con autoinmunidad negativa. Los pacientes con sucesos estresantes previos presentaron mayor frecuencia de CAD. Se aprecia estacionalidad al diagnóstico con menor incidencia en verano. En nuestra serie el 12% de los pacientes presentaron enfermedad celiaca y el 20.7% autoinmunidad tiroidea asociada.

P1/D2D3-059

ESTUDIO SOBRE CONOCIMIENTOS EN DIABETES EN CAMPAMENTOS PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 (DM-1)

C. Verástegui Martínez, J.M. Miguel de Zabarte Fernández, M. López Úbeda, A. De Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, G.M. Lou Francés, S. Conde Barreiro, B. González Pelegrín

Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

Introducción

La diabetes infantil es una enfermedad crónica que precisa un esfuerzo constante y personal de atención y vigilancia. Los campamentos para diabéticos pretenden mejorar las habilidades prácticas en el autocuidado y promover la independencia.

Objetivos:

Valorar si los pacientes con DM-1 que acuden a campamentos de verano mejoran los conocimientos y habilidades a corto y medio plazo. Comparar el aprendizaje conseguido por estos pacientes con los que no han acudido al Campamento.

Materiales y métodos:

Ensayos comunitario mediante realización de una encuesta sobre conocimientos y control de la diabetes en 2 muestras de niños de 10-16 años controlados en un hospital terciario. Primera muestra (M1): niños que acudieron al campamento (verano de 2015) donde recibieron clases de diabetología; se les realizó la misma encuesta antes (P1), inmediatamente después (P2) y a los 3 meses del campamento (P3). Medición de niveles de HbA1c en P1 y P3. Muestra control (M2): pacientes de características similares que no acudieron al campamento.

Resultados.

M1 36 pacientes, M2 28. Se ha comprobado que ambas muestras son comparables. M1 Edad media 12.5 ± 1.5 años, tiempo desde el diagnóstico 5 ± 3.6 años.

HbA1c P1 $8.27 \pm 1.9\%$ Vs HbA1c P3 $7.23 \pm 2.5\%$ ($p < 0.05$).

P1 Vs P2. Uso del Índice de sensibilidad (IS): 34.3% Vs 51.4%. Control de raciones siempre/casi siempre 83.3% Vs 100%.

P1 Vs P3. Conocimiento del IS: 45.7% Vs 80.6% ($p < 0.05$). Uso del IS: 34.3% Vs 41.7%. Control de raciones siempre/casi siempre 83.3% Vs 89.9%. Control autónomo de glucemias en casa 36.1% Vs 50%. Control autónomo de insulina en casa 11.1% Vs 16.7%.

M1(P3) Vs M2 Control de raciones siempre/casi siempre 88.9% Vs 70.3%. Control autónomo de glucemias fuera de casa 88.9% Vs 59.3%

Conclusiones.

Durante el campamento se observa una mayor autonomía en el autocontrol de su enfermedad a la vez que cierta tranquilidad debido a la presencia de personal sanitario. La asistencia al campamento mejora el conocimiento sobre la diabetes, además de servir como medio de integración y asimilación de su enfermedad. Se ha observado una clara mejora en la HbA1c a corto plazo, por lo que son recomendables a los pacientes DM-1.

P1/D2D3-060

LA IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA Y ABIERTA DE GLUCEMIA (FREE STYLE LIBRE) MEJORA EL CONTROL METABÓLICO DE NIÑOS AFECTOS DE DMTIPO1

A. Sarasua Miranda¹, I Diez Lopez², I Lorente Blázquez¹, M Picon Montejo¹

⁽¹⁾ H Universitario Araba - OSI Araba - Endocrinología infanto juvenil. ⁽²⁾ H Universitario Araba - OSI Araba - Endocrinología infanto juvenil – UPV

A mayor número de controles de glucemia, el control metabólico de los pacientes afectados de Dm tipo1 sufre una mejoría. La mejora de la tecnología ha permitido el desarrollo de dispositivos de control de glucemia intersticial, tanto de forma ciega (retrospectiva) como abierta (a tiempo real). El dispositivo FREE STYLE libre es el más reciente de aparición en el mercado español/europeo. Aunque inicialmente no parece indicado en $< 18^a$, son estos los que a priori más se podrían beneficiar de una mejora del control metabólico.

Objetivo:

Evaluar el impacto de la implantación del uso de FREESTYLE libre en niños con DM1 a 3 6 y 12 meses de su implantación. Se valora cambios en el

HbA1c, eventos de hipoglucemia e hiperglucemia. Nivel de satisfacción de las familias.

Métodos:

niños DM1 de más de 2 años con al menos 6 meses de evolución desde debut. Uso "off label" de dispositivo, consentimiento informado. Control al inicio, a los 3,6 y 12 meses de la implantación. Uso voluntario. Coste por las familias. Variables HbA1c, eventos de hipoglucemia/mes (moderadas, requieren intervención), hiperglucemia/mes (> 250 mgrs/dl) Estudio comparativo. IBM SPSS Statistics 19.0., muestras pareadas no paramétrico $n < 30$. Encuesta Cuestionario de Salud SF-36 (español y resumido).

Resultados:

12 niños (7 ♂), edad media 10.5 a[8-15.5]. Previo HbA1c (DCA): 8.1%[6.4-8.8], necesidades: 0.72 UI/kg/día[0.45-0.88], sensibilidad 168 mgr/dl/UI [135-280] y Encuesta 7.2 puntos [6-8]. Eventos de hipoglucemia/mes 6.8,2 [5-15] Eventos de hipoglucemia/mes 12 [10-32]

Tras 3 meses de uso HbA1c (DCA): 7.7% [6.8-7.9] $p: 0.38$, Eventos de hipoglucemia/mes 4,9 [3-8] Eventos de hiperglucemia/mes 8 [7-20] diferencias $p: 0.03$ IC95%[0.12-0.48]

Tras 12 meses de uso HbA1c (DCA): 6.8 % [5.2-7.5] $p: 0.38$, Eventos de hipoglucemia/mes 2 [1-5] Eventos de hiperglucemia/mes 5 [4-8] diferencias $p: 0.001$ IC95%[0.001-0.1] Enc 8.5 puntos [7-9].

Conclusión:

La mejora de calidad de vida percibida por los padres, la mejora del control metabólico, junto al relativo bajo coste de la medida define el potencial de esta dispositivo, permitiendo a medio plazo incluso un descenso del consumo de tiras reactivas.

P1/D2D3-061

DIABETES NEONATAL TRANSITORIA SECUNDARIA A MUTACIÓN NO DESCRITA DE ABBC8

M.A. Santos Mata¹, I.P. Fernandez Viseras¹, I. Torres Barea¹, F.J. Macías López¹, L. Cataño²

⁽¹⁾ Hospital SAS Jerez. ⁽²⁾ Hospital de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

La diabetes neonatal(DN), se presenta en 1/200.000 RN, puede ser DN Permanente ó transitoria (DNT). La DNT en el 50% de los casos, presenta una remisión en el primer año de la vida, recidivando posteriormente en el 50% antes de la pubertad. La causa más frecuente la constituye mutaciones en el gen 6q24 seguida de mutaciones en heterocigosis del gen ABCC8. La mutaciones en este gen, en el 80% de los casos son de novo, siendo la herencia en las formas familiares AR. Responden al tratamien-

to con sulfonilureas(SU). Presentamos un caso de DNT que motivó el cambio diagnóstico en ambos

Material y método:

RN varón,EG:38sem, P:2660 gr (p10-25),T:48 cm (p40) .Presenta hiperglucemias aisladas en las primeras 48 horas, con hiperglucemia franca al 4º día, requiriendo tratamiento con AAR 0,2 UI/KG/d. Al mes necesidades insulínicas: 0,2-0,3UI/kg/d.

AF: Padres no cosanguíneos. Madre DM tipo1 a los 9 años, debut con hiperglucemia.

Exámenes Complementarios: Glucosa: 300 mg/dl,HbA1c 4,7%, no cetonuria, Peptido C; 0,58ng/dl, Insulina: 0,,6mUI/ml. AAI,antiGAD,AntiIA2: negativos en ambos. Estudio genético a ambos: mutación en heterozigosis del exón 21 del gen ABCC8 (p.C24982G>C, Gly.833G>Ala), asociada a DNP. Se realiza estudio de control glucémico y valoración de reserva pancreática previa a transición del tratamiento insulínico a SU,a los 2 meses del cambio y a los 6 meses(siendo retirada 15 días antes medicación)

Resultados

Evolución HbA1c : 4,7-5%

Test glucagón previo: PéptidoC: 0':0,22, 6:0,82ng/dl. A los 2 meses:0,42,6'; 0,91ng/ml. Seis meses: 0': 0,27,6': 0,37ng/ml

TTOG previo: Insulina 0':4, 120':5,4 mU/ml. Glucosa: 0':230, 120': 298mg/dl. Dos meses: Insulina 0':1,5 y 120':9mu/ml. Seis meses; . Glucosa: 0':66, 120':127mg/dl. : Insulina: 0':3 y 120':2,8 mIU/ml

Conclusión

Aunque el debut clínico de los pacientes con mutaciones en ABCC8 se describen en el primer mes de vida, este puede variar dependiendo de la gravedad de la mutación como es el caso que presentamos, mutación no descrita con anterioridad y familiar

El tratamiento con sulfonilureas, mejora la reserva pancreática, precisando dosis muy bajas para su control metabólico.

Es importante el seguimiento clínico de estos pacientes, dado el riesgo de recidiva.

P1/D2D3-062

ESTADO HIPEROSMOLAR NO CETOSICO. DOS CASOS DE UNA ENTIDAD INFRECUENTE EN PEDIATRIA

P. Ruiz Ocaña¹, P. Rodríguez Outón², C. Flores González², S. Quintero Otero², AM. Lechuga Sancho²

(¹) Endocrinología Pediátrica. UGCI de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. (²) Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

El estado hiperosmolar no cetósico es una complicación metabólica frecuente en la diabetes melli-

tus tipo 2 del adulto, pero extremadamente rara en Pediatría. Se caracteriza por hiperglucemia grave, ausencia de cetosis o cetosis leve, acidosis, deshidratación y disminución del nivel de consciencia.

Caso 1:

Lactante varón de 7 meses de edad previamente sano, que acude a Urgencias por fiebre y decaimiento de pocas horas de evolución. Se objetiva mal estado general y sensorio deprimido con desconexión del medio. Tras su estabilización mediante intubación y conexión a ventilación mecánica, expansión de volumen y soporte vasoactivo, se detecta glucemia de 1387 mg/dl sin cetosis, con Osmolaridad de 389 mOsm/kg.

Se inicia perfusión continua de insulina, lográndose un adecuado descenso de glucemia con dosis de 0,01UI/kg/h. Ante la sospecha de diabetes neonatal, se solicita estudio molecular (resultados pendientes), se estudian anticuerpos anti GAD y anti IA2 que resultan negativos, y se comienza tratamiento con glibenclamida, que no ha resultado efectivo tras 4 semanas de terapia. Actualmente en tratamiento con bomba de insulina (ISCI) con dosis total diaria de 0,76 UI/kg/día.

Caso 2:

Niña de 13 años en seguimiento por obesidad, resistencia insulínica con iHOMA elevado, hiperlipidemia, esteatohepatitis hepática no alcohólica, síndrome de silla turca vacía e hiperprolactinemia. Tras un proceso infeccioso de vías altas, acude a Urgencias por fiebre, dolor y debilidad en miembros inferiores e incremento de diuresis en semanas previas. A la exploración, mal estado general, IMC de 26.67kg/m2 (+2.2DE), adiposidad generalizada, mucosas pastosas sin signo de pliegue. En la analítica destacan glucemia de 818mg/dl, sodio 183.4 mmol/l, Osmolaridad plasmática 401mOsm/kg, CK 1107U/L, glucosuria sin cetonuria y Osmolaridad urinaria 704mOsm/kg.

Ingresa en UCIP y se inicia fluidoterapia y perfusión de insulina, necesitando dosis altas para conseguir disminuir la glucemia. Se determina HbA1c 11.6% y AcAntiIA2 y Anti-GAD negativos, precisando al alta tratamiento con insulina en pauta basal/bolus.

Conclusiones:

Aunque el estado hiperosmolar no cetósico es más característico del adulto, también puede presentarse en diabetes mellitus infantiles, por lo que debemos estar alerta ante un tipo de debut diabético distinto del acostumbrado que puede estar acompañado de complicaciones potencialmente letales.

P1/D2D3-063**DIABETES MODY III QUE DEBUTA CON SÍNDROME METABÓLICO Y ESTEATOSIS HEPÁTICA**

M.A. Santos Mata¹, I.P. Fernández Viseras¹, S. Rodríguez López², F. Mora³, F.J. Macías López¹

⁽¹⁾ Hospital SAS Jerez. Jerez de La Frontera. ⁽²⁾ C.S. Montealegre. Jerez. ⁽³⁾ Hospital Puerta Del Mar. Cádiz

Introducción:

La diabetes monogénica en la infancia es la forma más común tras la diabetes tipo 1. La forma Mody III se manifiesta habitualmente tras la pubertad, presentando herencia AD, constituyendo la causa más frecuente de diabetes monogénica en adultos. Existen condicionantes genéticos y ambientales que modulan su inicio precoz. Suele cursar sin obesidad y raramente existe resistencia insulínica.

Material y Método:

Niña de 11 años que presenta hiperglucemia en ayunas de 130 mg/dl y postprandiales superiores a 200 mg/dl. NO refiere poliuria ni polidipsia. A.P: RNAT. P: 3930, T:52cm, Intervenido de Epifisiolisis a los 8 años. Obesidad desde los 8 años. AF: madre obesa, afecta de DM tipo 2 desde los 20 años en tratamiento con metformina. Insulinoterapia durante la gestación hasta la actualidad. No otros miembros familiares afectados. Exploración: P:71kg(+2,9ds), T:154cm(+1,24ds), P B:35cm, CA:95,5cm, IMC:30kg/m².(+2,63DS) TA: 139/89 mmHg. Exploración por órganos y aparatos: normales, salvo leve acantosis nigricans en cuello. Tanner 1.

Resultados:

Glucosa: 119 y 130mg/dl, Insulina: 11,8mUI/ml, Péptido C: 2,2ng/ml, HbA1c: 8,5%. Colesterol: 228mg/dl, HDL: 40mg/dl, TG: 311mg/dl, ácido úrico: 6,8mg/dl, GOT: 31U/l, GPT: 58U/l, GGT: 20U/L. Perfil tiroideo, suprarrenal e hipofisogonadal: normales. TTOG: glucosa 0': 114mg/dl y 120': 247mg/dl. Insulina 0': 35mUI/ml y 120': 57mUI/ml. Ac anti Insulina. Ac Anti IA2; ac anti GAD, ICA: negativos. HLA DM1: negativo. Ecografía abdominal: compatible con esteatosis hepática (EH) II. -Estudio Molecular Mody III: Mutación en el gen HNF1A(T525I), confirmado en madre. Evolución: Se realiza tratamiento dietético así como Metformina e Insulinoterapia. A los 4 meses persiste EH y HbA1C 7,5%. Ante confirmación de Mody III se inicia tratamiento con sulfonilurea, la cual no es tolerada por la paciente. Bajo consentimiento informado iniciamos Encretinas desapareciendo la EH y normalizándose HbA1c 6%.

Conclusiones:

-La Diabetes Mody 3 se presenta en la edad adulta si bien la obesidad materna, junto con diabetes previa a la gestación son condicionantes que aceleran el debut. -Estos pacientes no cursan con S. Metabólico y EH, como es el caso que presentamos, pudiendo confundir el diagnóstico con DM 2. -El tratamiento con Encretinas es una buena opción terapéutica en estos pacientes.

P1/D2D3-064**DIABETES MELLITUS TIPO2 EN EDAD PEDIÁTRICA. CARACTERÍSTICAS AL DEBUT**

B. Gómez Álvarez, B. Higuera Coello, JM Rial Rodríguez, JG Oliva García, A. Portela Liste, MT Herrera Arranz

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candalaria. Santa Cruz de Tenerife

Introducción:

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) esta jugando un papel cada vez más importante en la edad pediátrica. En ocasiones diferenciar DM2 de otros tipos de Diabetes puede ser un proceso complicado. La importancia de un diagnóstico correcto radica en el hecho que requiere un manejo clínico y tratamiento específico.

Objetivos:

Caracterización de la DM 2 pediátrica del Área Sanitaria de referencia de nuestro hospital al debut para una mejor aproximación diagnóstica y mejora del seguimiento.

Material y métodos:

Se realizó una revisión retrospectiva de la historia clínica de todos los pacientes que debutaron entre los 5-14 años con DM 2 en nuestro área hospitalaria entre el periodo 2000-2015. Además de la edad y el sexo fueron recogidas medidas antropométricas, datos analíticos iniciales (insulina, péptido C, anticuerpos GAD y anti-IA2), comorbilidad cardiovascular asociada (HTA, dislipemia, hipertransaminasemia), complicaciones crónicas y tratamiento. Se realizó posteriormente análisis descriptivo de las variables anteriores.

Resultados:

Ver tabla

1. Datos antropométricos según el estudio Transversal Español 2008
2. Péptido C > 3ng/ml basado en el estudio Fasting C-Peptide is useful for initial classification of diabetes mellitus in children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:80-85
3. Índice de HOMA >4,5
4. Criterios del National Cholesterol Education

Program(NCEP) Expert Panel on Cholesterol Levels in Children

5. Cifras de Tensión Arterial según Task Force on High BP in children and adolescents

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS AL DEBUT		PREVALENCIA
SEXO	Niño	4 (50%)
	Niña	4 (50%)
ESTADIO PUBERAL		
	Tanner 1 (Prepuberal)	2 (25%)
	> Tanner 1 (Puberal)	6 (75%)
ANTROPOMETRIA		
	Normopeso	0 (0%)
	Sobrepeso	3 (12,5%)
	Obesidad	7(87,5%)
	Acantosis nigricans	4 (50%)
FORMA DE PRESENTACIÓN		
	Asintomática	4 (50%)
	Clínica cardinal	4 (50%)
	Cetoacidosis Diabética	0 (0%)
ANTECEDENTES FAMILIARES DM 2		7 (87,5%)
DATOS ANALÍTICOS		
	HbA1c > 9%	5 (62,5%)
	Péptido C >3ng/ML	5/6 (83,3%)
	Índice HOMA >4,5	6/6 (100%)
	Ac antiGAD positivos	0 (0%)
	Ac anti-IA2 positivos	0 (0%)
COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR		
	LDL o TG >P95	3(37,5%)
	LDL o TG>P75	6 (75%)
	HTA >P95 Consultas	2 (25%)
	HTA>P95 tras MAPA o Holter	0 (0%)
	Elevación de Transaminasas	1 (12,5%)
TRATAMIENTO AL DEBUT		
	No Farmacológico	1 (12,5%)
	Metformina (M)	3 (50%)
	M+Insulina (I)	4 (37,5%)

Conclusiones:

- 1) El sobrepeso/obesidad y la elevación del índice HOMA estaban presentes en la totalidad de la muestra. La prevalencia de acantosis nigricans, antecedentes familiares de DM-2 y elevación del péptido era también elevada.
- 2) 3 de los 8 niños presentaron dislipemia franca. Ninguno tuvo al debut HTA verdadera.
- 3) La mitad de los niños presentó clínica cardinal, requiriendo insulina en el momento del alta.

P1/D2D3-065

NUEVA MUTACIÓN PATOLÓGICA DEL GEN DE LA GLUCOQUINASA (GCK) ASOCIADA A MODY 2

M.L. Angulo García, L. Puente Ubierna, A. Blanco Barrio, A. Cilla Lizárraga, P. Parejo Díaz, N. Gorria Redondo

Hospital Universitario de Burgos. Burgos

Introducción

La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) es el segundo tipo más frecuente de diabetes en la infancia. Se trata de un defecto monogénico de herencia autosómica dominante que conlleva una disfunción de la célula beta pancreática. Se han descrito siete defectos genéticos diferentes (MODY 1 a MODY 7). La diabetes MODY

tipo 2, la más frecuente en nuestra población, se debe a mutaciones heterocigóticas del gen de la Glucoquinasa (GCK) localizado en el brazo corto del cromosoma 7. Estos pacientes presentan un umbral más alto de glucosa para la estimulación de la secreción de insulina que se manifiesta por hiperglucemia leve, asintomática y no progresiva.

Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 12 años remitida a consulta por hiperglucemia en ayunas determinada en dos ocasiones (128 y 115 mg/dl). No asociaba glucosuria, cetonuria, ni sintomatología de diabetes. Exploración física normal. Como antecedentes familiares su padre, tía, abuelo y bisabuelo por rama paterna habían sido diagnosticados de diabetes tipo 2 a edades tempranas y se encontraban en tratamiento dietético y ejercicio. Se realiza HbA1c (5,9 %), autoinmunidad pancreática y cetonemia, que son negativas. En la sobrecarga oral de glucosa (SOG) presenta una glucemia basal de 96 mg/dl, con glucemia a los 120 minutos de 154 mg/dl, insulina de 47 µU/ml y péptido C 1.3 ng/ml. Ante la sospecha de una diabetes tipo MODY se decide realizar estudio familiar, detectándose una mutación en heterocigosis del exón 2 del gen GCK consistente en p.Pro66fs, c.197delC tanto en el caso índice como en su padre, que es responsable de la enfermedad.

Conclusiones

Los casos de hiperglucemia leve sin clínica asociada en edad pediátrica nos obliga a realizar el estudio de otros tipos de diabetes, fundamentalmente las tipo MODY. El hallazgo de más mutaciones en el gen de la GCK nos posibilita diagnosticar nuevos casos de diabetes MODY tipo 2. Todo ello permite clasificar correctamente a los pacientes y sus familias, evitando tratamientos crónicos e innecesarios.

P1/D2D3-066

CARACTERIZACIÓN AL DEBUT Y VALORACIÓN DEL PATRÓN ESTACIONAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN GRAN CANARIA

Y. Novoa Medina¹, A. de la Cuesta¹, E. Caballero¹, S. Quintero¹, A. Domínguez¹, A. Wagner², H. Andrews³, A. Santana⁴

⁽¹⁾ Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. ⁽²⁾ Hospital Insular, Las Palmas de GC. ⁽³⁾ Mailman School of Public Health, Columbia University, NY. Departamento de Bioestadística. ⁽⁴⁾ Universidad de Las Palmas de GC. Departamento de matemáticas y bioestadística

Introducción:

La incidencia de DM1 en Canarias se encuentra entre las más altas descritas en Europa. Buscamos

describir la estacionalidad y las características al debut de los pacientes pediátricos con DM1 en Gran Canaria.

Pacientes y Métodos:

Analizamos retrospectivamente los datos al debut de los pacientes con DM1 en seguimiento en nuestra unidad entre septiembre-2013 y junio-2014, analizando edad al debut, sexo, peso, talla, IMC y HbA1C. Recogimos el mes de debut de los pacientes que presentaron DM1 entre 2007 y 2014. Usamos SPSS vs 22 y R v3.0.2 para el análisis de datos. Utilizamos Chi cuadrado para evaluar la relación entre variables categóricas, Test Exacto de Fisher cuando $n < 5$, regresión logística para evaluar relaciones entre variables dependientes e independientes y test de Edwards para evaluar la existencia de estacionalidad en el debut.

Resultados:

Analizamos 277 pacientes. Mostramos las características al debut en la tabla 1. 34.2% de nuestros pacientes presentaron CAD al debut, especialmente los menores de 5 años. En niñas con 3 anticuerpos positivos y HLA de riesgo encontramos un aumento del OR de presentar CAD al debut de 1.16 por año de edad. No encontramos relación entre la aparición de CAD y el sexo, la presencia de HLA de riesgo o la presencia de anticuerpos. 86.8% presentaron algún anticuerpo positivo en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento. Los anticuerpos anti-insulina aparecieron siempre en combinación con anti-GAD o con anti-GAD y anti-IA2. Encontramos una presencia significativamente mayor de anticuerpos en niñas, mayor presencia de anti-IA2 en >5 años y una relación significativa entre la presencia de anti-IA2 y DRB*04. No tenemos evidencia suficiente para rechazar la ausencia de patrón estacional en nuestra población.

Conclusiones:

La edad de debut es próxima a los 6 años, sin diferencias en relación al sexo. No encontramos diferencias en cuanto a características físicas ni analíticas al debut entre niños y niñas. 1/3 de nuestros pacientes debutan con CAD, especialmente los <5 años. 13.2% de nuestros pacientes no presenta anticuerpos anti pancreáticos, especialmente los varones. No encontramos patrón estacional en la aparición de nuevos casos de DM1 en nuestra población.

	Global	Edad	Peso	Talla	IMC	HbA1c
Valor global (95% CI)		6.4 years (5.99–6.81)	24.38 kg (22.89–25.87)	1.16 mt (1.13–1.19)	16.3 Kg/m ² (15.78–16.8)	10.5% (10.3–10.8)
Niños	48.4% (43%–54%)	6.2	24.8 (P67)	1.16 (P48)	16.15 (P48)	10.5%
Niñas	51.6% (46%–57%)	6.44	23.92 (P51)	1.17 (P39)	16.4 (P52)	10.6%

P1/D2D3-067

DIABETES NEONATAL: A PROPÓSITO DE TRES CASOS

M.J. Romero Egea, A. Escribano Muñoz, JM. Martos Tello, A. Gutiérrez Macías

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción:

La diabetes neonatal (DN) es un subgrupo de diabetes monogénica de inicio en una etapa muy precoz de la vida. Clínicamente diferenciamos: DN transitoria (DNT) y DN permanente (DNP). Se han implicado numerosos genes en su etiopatogenia existiendo correlación entre formas clínicas y alteración genética. Presentamos tres casos: DNP de etiología genética no filiada, DNP por mutación en el gen de la insulina y DNT por alteración en región 6q24.

Casos clínicos:

Caso 1: Varón de 18 días de vida con CAD grave. Antecedentes familiares (AF) y obstétricos sin interés. No CIR. Tratamiento con insulina iv y posteriormente sc (análogo de acción rápida (AAR) antes de las tomas). A los 3 meses, ISCI, suspendiéndose a los 10 meses por mal control. Actualmente 12 años, manteniendo insulina sc con adecuado control. Anticuerpos IAA discretamente positivos sin significación patológica; resto negativos. Estudios genéticos negativos: gen Kir6.2, gen de la insulina, gen GCK, gen ABCC8 (Sur-1) y genes región 6q24. Caso 2: Varón de 54 días de vida con CAD grave. AF: bisabuela paterna DM 2. CIR (PN: $p < 1$; -2,52DE). Tratamiento con insulina iv y posteriormente sc (AAR antes de las tomas). Al mes, ISCI con buen control metabólico, manteniéndolo actualmente con 16 meses. Anticuerpos pancreáticos negativos. Estudio genético: mutación en heterocigosis en exón 3 del gen de la insulina (c324-328 del IGTGCA; pTyr 108*). Estudio genético familiar: padre con mosaicismo de la mutación del hijo.

Caso 3: Mujer que inicia a las 24 horas de vida hiperglucemias mantenidas. AF sin interés. CIR (PN: $p < 1$; -2.8DE). No CAD. Tratamiento con insulina (iv hasta los 2 meses, posteriormente ISCI) hasta suspender a los 3.5 meses de vida. Actualmente 9 meses con adecuados controles glucémicos sin tratamiento insulínico. Anticuerpos pancreáticos negativos. Estudio genético: pérdida metilación en región 6q24 de novo.

Conclusiones:

En los dos casos con estudio genético positivo, el conocimiento del tipo de alteración genética nos ha permitido dar un consejo genético adecuado e informar con mayor precisión sobre el pronóstico. En el primer caso, al no tener confirmación genética, solo el tiempo nos ha confirmado la sospecha clínica de DNP.

REVISIÓN RETROSPECTIVA DE UNA CASUÍSTICA PEDIÁTRICA DE DIABETES MODY TIPO 5

C. Mora Palma¹, AC. Barreda Bonis¹, A. Zarauza Santoveña¹, L. Álvarez García², A. Gómez Núñez³, I. González Casado¹, A. Campos Barros⁴

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁽²⁾ Laboratorio de Hepatología Molecular, IdiPaZ, UAM. Hospital Universitario La Paz. ⁽³⁾ INGEMM, IdiPaZ, UAM. Hospital Universitario La Paz. ⁽⁴⁾ INGEMM, IdiPaZ. Hospital Universitario La Paz y CIBERER (U753), ISCIII. Madrid

Introducción

La diabetes tipo MODY supone el 1-4% de la diabetes en la edad pediátrica, se debe a un defecto monogénico de herencia AD, causando alteraciones en la secreción de la insulina. El síndrome de quistes renales y diabetes (SQRD; MIM 137920) se produce por mutaciones heterocigotas en el gen HNF1b, siendo poco frecuente. Los pacientes asocian diferentes malformaciones, presentando ocasionalmente diabetes monogénica, subtipo HNF1b (MODY5). La principal forma de presentación son los trastornos renales, especialmente quistes y displasia renal. Pueden encontrarse malformaciones genitales o hepáticas, entre otras. La diabetes suele aparecer en la adolescencia necesitando insulino-terapia de forma temprana. Las delecciones en heterocigosis de novo son las mutaciones mas frecuentes, aunque también se han descrito mutaciones puntuales.

Material y métodos

Presentamos tres pacientes (edad 11-16 años) con diabetes, seguidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel. En todos ellos, el estudio genético identificó una mutación en heterocigosis del gen HNF1 (Tabla 1), confirmando el diagnóstico de SQRD.

Paciente	Mutación HNF-1β	Otras características clínicas
1	c.854del; p.Gly285Alafs*42	Hipertransaminasemia leve
2	c.443C>T; p.Ser148Leu	Fibrosis hepática con hipertensión portal; Esplenomegalia;
3	Delección completa en heterocigosis	Antecedentes familiares de diabetes

Resultados

Todos los pacientes presentaron desde el periodo neonatal malformaciones renales (displasia y poliquistosis renal). Un caso con antecedentes de CIR e hiperinsulinismo transitorio. Entre los 9 y 14 años

comenzaron a presentar alteración de la glucemia en ayunas, sin asociar síntomas cardinales. En los tres casos el péptido C fue detectable y la auto-inmunidad para diabetes negativa. Desde el diagnóstico mantienen cifras de HbA1c entre 5.1-5.8%. En dos pacientes se observó intolerancia a la glucosa a lo largo de su evolución, en uno cifras en rango de diabetes. Dos casos fueron controlados con medidas dietéticas, el tercero requirió desde los 10 años insulino-terapia.

Como hallazgos adicionales, un paciente presentó hipertransaminasemia leve⁽¹⁾ y otro fibrosis hepática con hipertensión portal recibiendo un trasplante hepato-renal⁽²⁾. Ninguno asocia alteraciones genitales y únicamente un caso refiere antecedentes familiares de diabetes⁽³⁾.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes con diabetes MODY5 presentan malformaciones renales, asociando diabetes a partir de la adolescencia. La diabetes no suele presentarse de forma aislada. Inicialmente puede ser controlada con medidas dietéticas aunque finalmente suelen requerir insulino-terapia. No es fundamental una historia familiar de afectación renal o diabetes.

P1/D2D3-069**EVALUACIÓN PSICOSOCIAL DE NIÑOS CON DIABETES TIPO 1 TRAS SU PARTICIPACIÓN EN UNOS CAMPAMENTOS DE VERANO**

B.M. Martín Tejedor¹, M.T. Anarte Ortiz², M. Carreira Soler², V. Delgado Carballar³, J.P. López Siguero¹, I. Leiva Gea¹

⁽¹⁾ Hospital Materno-Infantil (Hospital Regional Universitario). Málaga. ⁽²⁾ Departamento de personalidad, evaluación y tratamiento psicológico. Instituto de Investigación Biomédica (IBIMA),Málaga. ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología. Hospital Quirón, Málaga

Introducción

Estudios comparativos de calidad de vida (QoL) en niños con Diabetes Mellitus 1 (DM1) y controles muestran una menor QoL en DM1, lo que ha llevado a un manejo más holístico de esta patología, con objetivos de control glucémico, desarrollo psicológico normal y QoL máxima. Hay bibliografía contradictoria sobre la utilidad para mejorar la QoL de los campamentos específicos de enfermedades crónicas.

Nuestro objetivo es investigar la efectividad en QoL de un campamento de diabetes en pacientes con DM1 y sus padres.

Material y métodos

Estudio cuasiexperimental longitudinal de cuestionarios sobre QoL (KINDL-R) realizados por psicólogos entrenados, a niños con DM1 y sus padres

antes y después del campamento. Se realizaron cuatro análisis: intergrupo niños-padres pre, intra-grupo niños pre-post, intragrupo padres pre-post, intergrupo niños-padres post.

Resultados

Se incluyeron 20 niños con DM1 que participaron en el campamento de 2014, con una pérdida de 5 datos post de parejas niño-padre. Se emplearon test no-paramétricos para el análisis (Wilcoxon), usando SPSS v.22.

La mediana de edad de los niños fue 10 años (8-14), sin predominio de sexo. La mediana de duración de la enfermedad es 1,69 años (0.13 – 10.05). De los progenitores, 18/20 eran madres, con mediana de edad 41 años (29-52). 15/20 tienen pareja y 9/20 trabaja.

Los resultados de los análisis se observan en tabla 1. No hubo diferencias en análisis intergrupo pre. Las diferencias encontradas destacables fueron:

- Intragrupo pre-post niños: en Autoestima y Bienestar emocional, incremento de ambos tras campamentos
- Intragrupo pre-post padres: tendencia a percibir mayor bienestar del hijo en el Colegio tras campamentos ($p=0.08$)
- Intergrupo post-test: en Bienestar emocional, los niños puntúan más que padres. En el área Colegio, los padres puntúan más que hijos.

Tabla 1. Análisis comparativo inter e intra grupos (KINDL)										
Análisis intergrupo pre-test: KINDL /KINDL versión padres										
	Niños con diabetes				Padres				Test Wilcoxon	
	N	Media	D. Estándar	Mediana	N	Media	D. Estándar	Mediana	Z	P (2 colas)
1. Bienestar físico	20	16.35	2.30	17.00	20	16.45	3.35	18.00	0.44	.662 ^{NS}
2. Bienestar emocional	20	18.10	1.55	18.00	20	17.25	2.65	18.00	0.83	.405 ^{NS}
3. Autoestima	18	16.70	2.25	17.00	18	16.83	2.83	17.00	0.69	.489 ^{NS}
4. Familia	18	17.80	2.12	18.00	18	16.83	2.36	17.00	1.39	.164 ^{NS}
5. Amigos	18	17.80	1.91	18.00	18	17.28	2.78	18.00	0.28	.777 ^{NS}
6. Colegio	20	15.45	3.62	17.00	20	15.30	2.39	15.00	0.04	.966 ^{NS}
P. TOTAL	18	102.20	8.43	105.00	18	100.33	10.52	91.75	0.11	.913 ^{NS}
Análisis intragrupo pre-post niños: KINDL										
	Niños PRE				Niños POST				Test Wilcoxon	
	N	Media	D. Estándar	Mediana	N	Media	D. Estándar	Mediana	Z	P (1 cola)
1. Bienestar físico	15	16.35	2.30	17.00	15	16.33	3.18	18.00	0.06	.485 ^{NS}
2. Bienestar emocional	15	18.10	1.55	18.00	15	19.33	1.18	20.00	2.42	.008**
3. Autoestima	15	16.70	2.25	17.00	15	17.93	2.49	18.00	1.91	.035*
4. Familia	15	17.80	2.12	18.00	15	16.13	3.34	15.00	1.34	.099 ^{NS}
5. Amigos	15	17.80	1.91	18.00	15	18.73	2.19	20.00	1.70	.054 ^{NS}
6. Colegio	15	15.45	3.62	17.00	15	13.73	2.63	13.00	0.98	.176 ^{NS}
P. TOTAL	15	102.20	8.43	105.00	15	102.20	8.74	104.00	0.34	.376 ^{NS}
Análisis intragrupo pre-post padres: KINDL versión padres										
	Medida PRE				Medida POST				Test Wilcoxon	
	N	Media	D. Estándar	Mediana	N	Media	D. Estándar	Mediana	Z	P (1 cola)
1. Bienestar físico	15	16.45	3.35	18.00	15	16.00	2.39	15.00	0.98	.175 ^{NS}
2. Bienestar emocional	15	17.25	2.65	18.00	15	17.80	1.97	18.00	0.12	.466 ^{NS}
3. Autoestima	15	16.83	2.83	17.00	15	17.60	2.50	18.00	0.43	.406 ^{NS}
4. Familia	15	16.83	2.36	17.00	15	17.53	2.30	18.00	0.63	.289 ^{NS}
5. Amigos	15	17.28	2.78	18.00	15	17.60	2.53	19.00	0.10	.466 ^{NS}
6. Colegio	15	15.30	2.39	15.00	15	16.53	2.17	16.00	1.74	.088 ^{NS}
P. TOTAL	15	100.33	10.52	102.50	15	103.07	8.36	97.00	0.04	.493 ^{NS}
Análisis intergrupo post-test: KINDL /KINDL versión padres										
	Niños con diabetes				Padres				Test Wilcoxon	
	N	Media	D. Estándar	Mediana	N	Media	D. Estándar	Mediana	Z	P (2 colas)
1. Bienestar físico	15	16.33	3.18	18.00	15	16.00	2.39	15.00	0.67	.567 ^{NS}
2. Bienestar emocional	15	19.33	1.18	20.00	15	17.80	1.97	18.00	2.62	.008**
3. Autoestima	15	17.93	2.49	18.00	15	17.60	2.50	18.00	0.43	.726 ^{NS}
4. Familia	15	16.13	3.34	15.00	15	17.53	2.96	18.00	1.34	.190 ^{NS}
5. Amigos	15	18.73	2.19	20.00	15	17.60	2.53	19.00	1.61	.119 ^{NS}
6. Colegio	15	13.73	2.63	13.00	15	16.53	2.17	16.00	2.84	.003**
P. TOTAL	15	102.20	8.74	104.00	15	103.07	8.36	104.00	0.50	.637 ^{NS}

NS = NO significativo (P>0.05) ** Significativo al 5% (P<0.05) *** Aumentado significativo al 1% (P<0.01)

Conclusiones

En nuestro estudio observamos una mejora de algunos parámetros de QoL tras el campamento. La falta de diferencia significativa en otras áreas puede estar relacionada con el escaso tamaño muestral. Los campamentos suponen una experiencia de alto

valor para los pacientes diabéticos. Aún no hay evidencia para emitir conclusiones firmes del impacto psicosocial para mejorar la QoL, siendo necesarios más estudios en este campo.

P1/D2D3-070

OPTIMIZACIÓN DEL CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS CON DM TIPO 1 TRATADOS CON ISCI Y GCMS

E. Gil Poch¹, F.J. Arroyo Díez², L. Galán Bueno², M.C. Prieto Zazo², M.Á. Expósito Expósito²

⁽¹⁾ Hospital Materno Infantil de Badajoz. Servicio de Pediatría. ⁽²⁾ Hospital Materno Infantil. Badajoz.

La hipoglucemia es uno de los retos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con DM tipo 1 y supone un motivo de consulta y preocupación importante para los padres, sobre todo en niños de corta edad.

Un paciente diabético puede sufrir episodios inadvertidos de hipoglucemia. En pacientes pediátricos, la monitorización continua de glucosa proporciona seguridad a los padres y cuidadores y permite evitar periodos de hipoglucemia asintomáticos que podrían alterar el desarrollo y la actividad normal del niño.

El nuevo sistema MiniMed640G, incluye la función SmartGuard, que permite la suspensión automática de la infusión de insulina usando un algoritmo de predicción de glucemia llamado "suspensión en predicción de límite bajo". La infusión es suspendida en el momento que el dispositivo predice que en los próximos 30 minutos la glucemia estará cercana al límite bajo preestablecido.

Presentamos nuestra experiencia en 4 pacientes pediátricos en los que se colocó el nuevo sistema MiniMed640G con SmartGuard, con suspensión en predicción de hipoglucemia, tras tratamiento previo con ParadigmVeo con función de parada de perfusión en hipoglucemia, estudiando la modificación de tiempo en hipoglucemia e hiperglucemia y el número total de ambas.

Incluimos 3 niñas (de 22 meses, 5 y 10 años, con debut a los 7 meses, 18 meses y a los 2 años y medio de edad, respectivamente) y un varón de 2 años y medio (con debut a los 14 meses). Se recogieron datos durante dos semanas de tratamiento con ambos sistemas. Tras analizar los datos recogidos durante tratamiento con sistema Veo y posteriormente con MiniMed640G, globalmente se aprecia una disminución del tiempo de hipoglucemia mantenida en el paciente. Disminuye también el tiempo total en hiperglucemia y el número de episodios de hipoglucemias graves (< 50 mg/dl).

La nueva alternativa de tratamiento con el sistema MiniMed640G ofrece ventajas que influyen de manera significativa en el manejo de los episodios de hipoglucemia, de manera que los pacientes y sus familiares notan una mejoría en la calidad de su vida diaria, en especial en lactantes pequeños y niños preescolares, en los que las oscilaciones de glucemia son más frecuentes.

P1/D2D3-071

PERFIL CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y HAPLOTIPOS DE UNA MUESTRA DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

A.B. López Mármol, C. De La Torre Morales, M.A Pino Gálvez, R. López Mármol, R. Cañete Estrada, J. Gómez Vázquez

Unidad de Endocrinología Pediátrica (Diabetología). Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba.

Objetivos

Conocer las características epidemiológicas, clínicas y analíticas al debut de los diabéticos tipo1 en seguimiento en Endocrinología Pediátrica.

Pacientes, material-métodos

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de diabéticos tipo1.

Se revisaron 229 pacientes con DM1, 54,15% varones y 45,85% mujeres

Se analizaron al debut: edad, sexo, mes del año, antecedentes personales/familiares, sintomatología, pH, glucemia y HbA1c. Desde el año 2013 se estudió genética de HLA.

Resultados

La media y mediana de edad al diagnóstico fue de 6 años. La distribución por edades fue 28,38% de 0-4 años, 40,17% de 5-9 años y 31,44% de 10-14 años. Los meses de prestación mayor fueron octubre-noviembre. El 1,7% tenían hipotiroidismo autoinmune y 5,67% celiaquía. En los antecedentes familiares de diabetes, 18,47% asociaron DM1, 24,84% DM2 y 2,55% DM 1 y 2. Los pacientes tuvieron sintomatología sugestiva de DM1 con una mediana de duración de 15 días. Los síntomas cardinales (poliuria-polidipsia-polifagia) junto a pérdida de peso se mostraron en 70,06%; poliuria y polidipsia 15,92%, pérdida de peso aislada 4,46%, vómitos 5,73% y dificultad respiratoria junto con disminución del nivel de conciencia en 3,83%.

Un 30,57% debutó con cetoacidosis. Las medias de glucemia, pH y HbA1c fueron 350mg/dL, 7,25 y 11%, respectivamente

La estancia media hospitalaria fue de 7 días.

Se determinaron haplotipos HLA en todos los pacientes desde 2013, obteniendo HLA de riesgo asociado a diabetes en 87,24% (DR4 DQB1*03:02

14,9%; DR4 DQA1*03:01 4,26%; DR3 DQB1*02:01 28,37% y DR4 DQA1*03:01 junto con DR3 DQB1*02:01 39,72%.

Conclusiones

Resaltar la importancia del reconocimiento de los síntomas cardinales de la enfermedad para llevar a cabo un diagnóstico precoz, reduciendo de esta manera el riesgo de cetoacidosis.

Alrededor de 90 % de los pacientes con DM 1 presentan HLA DR3- HLA DR4 ó ambos, considerados un factor de riesgo para padecer DM tipo1.

P1/D2D3-072

NECROBIOSIS LIPOIDEA EN CONTEXTO DÉBUT DIABÉTICO

E. Pérez Fuertes, M. Fernández Pascual, M. Pintado Muñoz, M. Gómez Manchón, J. Ramírez Fernández

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares Madrid

Introducción:

La necrobiosis lipoidea (NL) es una entidad infrecuente con una prevalencia estimada del 0,06% de los pacientes diabéticos pediátricos. Pese a que se considera un marcador dermatológico de diabetes mellitus, no es patognomónico. Clínicamente son lesiones anulares, bien delimitadas, de color anaranjado, con un centro atrófico y bordes eritematosos sobreelevados. La biopsia confirma el diagnóstico, observándose típicamente un patrón estratificado, con zonas horizontales de fibrosis correspondientes a colágeno degenerado de la dermis alternando depósitos lipídicos e histiocitos.

Caso clínico:

Niña de 10 años en la que en contexto de debut diabético con cetoacidosis (Glucemia: 341 mg/dl pH 7,23 HCO₃⁻:10,6 mmol/l pCO₂ 25 mmHg HbA1c 11,4 %) se aprecian lesiones nodulares subcutáneas en ambas piernas (imagen). Su aparición había coincidido con la clínica de astenia, polidipsia y polifagia en las semanas previas. El diagnóstico de sospecha inicial fue de eritema nodoso pero la anatomía patológica describió un granuloma necrobiótico en empalizada sugestivo de NL. Recibió tratamiento con múltiples dosis de insulina y presentó un control irregular desde el diagnóstico, con alta variabilidad glucémica e hipoglucemias frecuentes. HbA1c media durante su seguimiento en Endocrinología infantil: 7,5 %.Durante la evolución se apreció regresión parcial de las lesiones de NL en los primeros meses con reaparición posterior y desaparición completa en los años posteriores. En la actualidad, once años después del debut, realiza seguimiento en Endocrinología, manteniendo un mal control metabólico sin haber aparecido de momento complicaciones microvasculares. Última HbA1c 7,8%.



Comentarios:

La NL aparece más frecuentemente tras varias décadas del debut diabético aunque se han descrito casos más precoces incluso precediendo al diagnóstico de diabetes como sucedió en nuestro caso. Afecta preferentemente a mujeres, las lesiones suelen localizarse en la zona pretibial y son generalmente asintomáticas. El diagnóstico diferencial incluye el granuloma anular. Su importancia radica en que la NL parece asociarse con la presencia de complicaciones microvasculares como la retinopatía y la nefropatía. Sin embargo, la microangiopatía diabética parece no ser el único mecanismo implicado en su etiopatogenia ya control de la enfermedad no se asocia con una remisión de las lesiones y su curso puede ser independiente.

P1/D2D3-073

DIABETES MELLITUS EN PACIENTE CON SÍNDROME DE COCKAYNE

M. Ferrer Lozano, Marta López Ubeda, Graciela Lou Francés, Sara Feo Ortega, Sara Laliena Aznar, Jose Ignacio Labarta Aizpún

Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Introducción:

El síndrome de Cockayne es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva cuya prevalencia es de 1:200.000 nacidos vivos. Se caracteriza por enanismo caquéctico, apariencia progeroide, microcefalia, retraso mental, anomalías esqueléticas y retinianas con fotosensibilidad, hipoacusia neurosensorial, hipogonadismo y leucodistrofia.

Caso clínico:

Niño de origen dominicano, adoptado a los 3 meses de edad sin antecedentes conocidos. Controlado desde los 2 años en la unidad de neuropediatría por parálisis cerebral infantil con tetraparesia es-

pástica asociada a retraso psicomotor, microcefalia, fenotipo peculiar con globos oculares hundidos, hendiduras palpebrales pequeñas y facies inexpressiva. La resonancia magnética cerebral mostró atrofia suprainfratentorial y signos de desmielinización periventricular.

A los 5 años, fue remitido a endocrinología por fallo de medro (talla -6 sds, peso -4,5 ds, perímetro cefálico en -6,3sds) e hipoplasia testicular. El estudio hormonal detectó déficit de hormona de crecimiento e hipogonadismo hipergonadotrofo iniciándose tratamiento con rhGH durante 2 años, con ausencia de respuesta.

Durante el seguimiento, se objetivó retinosis pigmentaria, queratopatía, hipoacusia neurosensorial, neuropatía periférica desmielinizante, fotosensibilidad y ureteronefrosis grado IV que requirió nefrectomía. Ante la sospecha clínica de síndrome de Cockayne, se solicitó estudio genético detectando una mutación no conocida en homocigosis para el gen ERCC8.

A los 18 años consultó por poliuria y polidipsia de un mes de evolución acompañado de pérdida ponderal con glucemia capilar de 369 mg/dl sin cetoacidosis, hemoglobina glicosilada (HbA1C) de 9,6% y péptido C de 2,93 ng/ml. El estudio de autoinmunidad pancreática (anticuerpos antiGAD, antiIA2, antiinsulina) fue negativo. Se inició pauta basal-bolo con insulina detemir y glulisina precisando una dosis t de insulina de 0,9 UI/kg/día. Buen control metabólico con hemoglobina A1C media posterior de 6,4%. Se detectó hipertensión arterial y microalbuminuria iniciándose tratamiento con enalapril e hidroclorotiazida. Falleció a los 19 años tras neumonía aspirativa.

Comentario:

La diabetes mellitus es una manifestación muy poco frecuente en el Síndrome de Cockayne, habiéndose publicado muy pocos casos, la mayoría procedentes de Japón. El origen de la intolerancia hidrorcarbonada no es bien conocida, se asocia en algunos casos a lipodistrofia y descenso de los niveles de leptina y se ha descrito buena respuesta al tratamiento con pioglitazona.

P1/D2D3-074

DEBÚT DE DM TIPO 2 CON CETOACIDOSIS

V. Cancela Muñiz¹, E Artola Aizalde²

⁽¹⁾ H. U. Donostia. Servicio pediatría. ⁽²⁾ H.U. Donostia. Donostia

Motivo de consulta:

Niño de 13 años y 7 meses que ingresa en UCIP por cetoacidosis diabética.

Poliuria y polidipsia de 2 semanas de evolución, debilidad, rechazo de la ingesta, vómitos y dificultad respiratoria.

Antecedentes personales

Periodo perinatal normal. Raza negra. Diagnóstico de trastorno generalizado del desarrollo, tratado con Risperidona. Comedor compulsivo, sobretodo grandes cantidades de azúcar.

Analítica previa al ingreso:

Glucosa 102 mg/dl, creatinina 0,84 mg/dl, urato 8,7 mg/dl, GPT 53 U/L, Insulina 52,2 uU/mL.

Antecedentes familiares:

No antecedentes de diabetes.

Exploración física:

Peso: 100 kg; FC: 150 lpm; FR: 50 rpm; TA: 77/134 mmHg

Afectación del estado general. Mucosas secas, relleno capilar enlentecido. Deshidratación del 7%. Olor cetósico. Respiración de Kussmaul.

Pruebas complementarias:

Analítica al ingreso:

BQ: glucosa 1.331 mg/dl, urea 129 mg/dl, creatinina 3,5 mg/dl, urato 23,3 mg/dl.

EAB: pH 6.97, pCO₂ 24 mmHg, Bicarbonato 5.5 mmol/L, Exceso de bases -26.3 mmol/L.

HbA1c 12,1%. Insulina 2,6 uU/ml, péptido C 3,2 ng/ml.

Ac antipancreáticos: negativos.

Juicio diagnóstico:

Diabetes mellitus tipo 2.

Evolución:

Al inicio tratamiento mediante insulina i.v. hasta revertir cetoacidosis y posteriormente con insulina s.c. discontinua, con escaso efecto hipoglucemiante, y dieta. Al 13º día de ingreso se asocia metformina con disminución rápida de las necesidades de insulina hasta su suspensión.

Es dado de alta bajo tratamiento con metformina, dieta y ejercicio, permitiendo suspensión de metformina posteriormente.

Comentarios:

Ante paciente con cetoacidosis diabética y hallazgos compatibles con Sd. metabólico, pensar en la posibilidad de DM tipo 2.

P1/D2D3-075

REVISION DE LOS DEBUTS DIABETICOS EN UN HOSPITAL COMARCAL LOS ULTIMOS 20 ANOS (1997-2015)

E. Puerto Carranza¹, J. Gonzalez Morla¹, M. Coca Perea¹, JM. Lisbona Ginesta²

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría - Hospital de Palamós.

⁽²⁾ Hospital de Palamós

Introducción

El objetivo de nuestra revisión es conocer la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) en nuestro medio y las características de los pacientes al debut.

Ámbito, material y metodos

El hospital y sus centros de salud abarcan una población de 132800 habitantes, 21170 menores de 15 años. Está ubicado en una zona turística que multiplica su población en verano y que ha presentado un importante crecimiento migratorio, especialmente procedente de África.

Se realiza un estudio retrospectivo de los pacientes menores de 15 años que han debutado en la región entre los años 1997 y 2015.

Se seleccionan 134 sujetos cuyas historias incluyen los códigos diabetes mellitus y diabetes secundaria. Se descartan aquellos mal codificados o bien con una historia clínica incompleta.

Resultados

Se ha identificado un total de 63 debuts en menores de 15 años: edad media 8,6 años (mín.1 – máx.14), 61,9% mujeres.

Un 57,1% de los niños presenta cetoacidosis al debut y la HbA1c media es de 11,4% (mín. 7,3 – máx. 18,5%).

Si valoramos la estacionalidad de los debuts, el 50,8% de ellos es en verano aunque es destacable que el 31,3% ha sido en niños no residentes.

La etnia de los niños es caucásica en el 74,6% y árabe en el 25,4%.

Si descartamos aquellos debuts en no residentes, observamos una incidencia anual de 14,7 debuts/100000 habitantes/año. Si agrupamos en quinquenios los años de debut: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011 y 2012-2015, objetivamos que la incidencia media es de 12,9/100000/habitantes/año en el primer grupo, 9,7 en el segundo, 17,2 en el tercero y 21,5 en el último. El % de niños de etnia árabe en cada grupo es de 0% en el primero, 33,3% en el segundo, 31,3% en el tercero y 43,8% en el último.

Conclusiones

La incidencia anual de DMT1 en nuestra área es similar a la de otras poblaciones.

Se objetiva un claro aumento en los últimos años, en relación con el crecimiento migratorio y la ele-

vada incidencia de diabetes en los niños de etnia árabe que residen en nuestra zona.

P1/D2D3-076

HIPERLIPEMIA SEVERA EN DEBUT DIABETICO

J. Guerrero Fernández, N. Itza Martín, C. Mora Palma, A. Perea Gutierrez, A.C Barreda Bonis, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz

Introducción:

La hipertrigliceridemia severa se considera una emergencia terapéutica debido a la alta probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares y pancreatitis aguda. El tratamiento habitual con ácidos grasos omega 3, fibratos o cambios dietéticos carece de efecto en estos casos. La hipertrigliceridemia moderada es común en el debut diabético, siendo infrecuente encontrar cifras de triglicéridos superiores a 500 mg/dL.

Caso clínico:

Niña de 9 años de edad sin antecedentes personales de interés, que acude al servicio de urgencias por presentar glucemia de 650 mg/dl junto con síntomas cardinales. La gasometría venosa muestra acidosis metabólica severa (pH:6.92, HCO₃: 3.8mmol/L, EB:-27,6 mmol/L y cetonemia:6.1 mmol/L) siendo diagnosticada de cetoacidosis grave en contexto de debut diabético.

Coincidiendo con la situación de cetoacidosis inicial, presenta muestras sanguíneas llamativamente lipémicas. A las 10 horas de ingreso se objetivan cifras máximas de triglicéridos de 12.700 mg/dL y de colesterol total de 1.164 mg/dL. La paciente recibe tratamiento intensivo con insulina intravenosa (dosis máxima: 0.25UI/Kg/h) y heparina sódica en perfusión (dosis máxima: 30UI/Kg/h), con descenso progresivo de las cifras de triglicéridos (a las 48 horas presentaba niveles de 485 mg/dL). Posteriormente, al sexto día de ingreso, se instaura tratamiento con insulino terapia subcutánea (pauta basal-bolus) y heparina subcutánea.

Se objetivan inicialmente cifras de amilasa y lipasa séricas de 166 UI/L y 100 UI/L respectivamente, con ecografía abdominal sin alteraciones. Los niveles descendieron progresivamente con normalización previa al alta.

La paciente no presentó alteraciones neurológicas, afectación hepática (valores máximos de GOT de 69 UI/L y GPT de 39 UI/L) ni respiratoria.

En el fondo de ojo se apreciaron papilas pálidas, arcadas vasculares blancas con pared rosada y zonas perivasculares edematosas secundarias al

depósito lipídico, con normalización en controles posteriores.

Comentarios:

La hipertrigliceridemia severa en pacientes pediátricos es una entidad infrecuente, en la que la experiencia terapéutica es muy limitada.

La insulina y la heparina son fármacos activadores de la lipoprotein lipasa. En situaciones en las que existe déficit de insulina, como en el debut diabético, su actividad se encuentra disminuida, por lo que dichos fármacos parecen ser un recurso efectivo y seguro en el paciente con hipertrigliceridemia severa.



P1/D2D3-077

AUTOINMUNIDAD Y SINDROME POLIGLANDULAR

A. Cerezo Aguirre¹, C Mañanes Negro², A I Espinosa Pousa², J Nuñez Rodríguez³, L Castaño González⁴, C Fernández Ramos⁵

⁽¹⁾ Hospital Universitario Basurto. Endocrinología infantil. Bilbao. ⁽²⁾ Hospital Universitario Basurto. Bilbao. ⁽³⁾ Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Basurto. UPV/EHU. Bilbao. ⁽⁴⁾ IIS BioCruces. CIBERER.CIBERDEM.H U Cruces. UPV/EHU. Barakaldo. ⁽⁵⁾ Endocrinología Infatil. Hospital Universitario Basurto. UPV/EHU. Bilbao. ISSBioCruces

Introducción:

El SPA (síndrome poliglandular autoinmune) tipo 2 es una entidad rara (1/20.000) predominio femenino

(1:3) y extremadamente rara en la infancia (edad media inicio 30-40 años). Consiste en la coexistencia de alteración en al menos dos glándulas: adrenalitis autoinmune (100%), tiroiditis autoinmune (70%) o diabetes tipo 1 (30-60%), pudiendo asociarse a otras enfermedades autoinmunes (vitíligo 4%, alopecia 2%, insuficiencia gonadal, gastritis atrófica, anemia perniciosa, enfermedad celíaca). Su presentación clínica puede estar precedida por un periodo latente asintomático caracterizado por la presencia de Ac circulantes asociados. La expresión de las diferentes enfermedades puede estar separada años. En el 30% la insuficiencia adrenal es posterior a la tiroidea o diabetes. Solo un 11% tiene la triada. El 20-40% de los pacientes con vitíligo tiene otras alteraciones autoinmunes (generalmente Ac gástricos y tiroideos).

Caso Clínico:

Varón de 11 años remitido por alteración de la función tiroidea en el estudio de vitíligo. Asintomático. AF: tía rama paterna vitíligo y diabetes tipo 1.

EF: Talla: 142,9 cm (P15). Peso: 33,4 kg (P10). TA: 110/60. Fenotipo normal. Lesiones hipopigmentadas pequeñas en manos y pies. No bocio. Prepuber. Resto normal.

Pruebas complementarias: TSH 37,6 mU/ml, T4L 1,25 ng/ml, Ac antitiroideos >1000. Ecografía compatible con tiroiditis. Ac antiA2, anti GAD y antinsulina positivos. SOG normal y HbA1c 5,3%. Ac anti21 Hidroxilasa positivos. Renina, iones, ACTH y cortisol normales. Ac anti célula parietal positivos. Anticuerpos anti factor intrínseco, antitransglutaminasa y antigliadina negativos (IgA normal).

Dado el cuadro clínico y los AF se determinaron anticuerpos específicos demostrando un SPA tipo II incompleto potencial. Seguimiento con controles seriados permaneciendo asintomático. A los 17 años presenta HbA1c 6,3% con hiperglucemias postprandiales. Renina basal: 7,3ng/ml/h, ACTH en límite alto y cortisol normal correspondiente a una insuficiencia adrenal estadio 1 (subclínico). Con estos hallazgos, en la actualidad, podemos concluir que nos encontramos ante un SPA II completo.

En nuestra casuística, el 7,5% de los pacientes con diabetes tipo 1 asocia autoinmunidad tiroidea lo que se conoce como SPA tipo III.

Conclusión:

El conocimiento de estas enfermedades y la relación entre ellas, permite un diagnóstico precoz y disminuir así la morbi-mortalidad que conllevan.

P1/D2D3-078

EPIDEMIOLOGÍA Y PERFIL HIDROELECTROLÍTICO Y METABÓLICO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO AL DEBUT DIABÉTICO

M.E. Orós Milián, M.J. Rivero Martín, M.J. Alcazar Villar, D. Montes Bentura, C. Alfaro Iznaola, CD. Grasa Lozano

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Introducción:

El debut de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como cetoacidosis grave ocurre hasta en un 15-40% según las series. Es la primera causa de morbilidad en pacientes con DM1 Y conlleva alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas que deben ser diagnosticadas precozmente.

Objetivo:

describir las características epidemiológicas y el perfil hidroelectrolítico al diagnóstico de los pacientes con debut diabético en un hospital de segundo nivel asistencial.

Material y métodos:

se analizan retrospectivamente las historias clínicas electrónicas de los niños con diagnóstico de DM1 en un hospital de la periferia de Madrid entre junio 2004 y octubre 2015.

Resultados:

De los 87 pacientes con diagnóstico de DM1 en el tiempo de estudio, 74 fueron atendidos al debut en urgencias de nuestro centro. Edad media: 7,7 años (3,7 DS, rango 8 meses-14 años). Distribución por grupos de edad: 24.3% de 0-5 años; 39.2% de 5-10 años y 36.5% de 10-15 años. Observamos un ligero predominio en mujeres (51,4%). En un tercio el debut fue en invierno.

Se objetivó acidosis (pH < 7.35) en 52,7% pacientes, siendo leve (pH 7,2-7.35) en casi la mitad, y grave (pH < 7,10) en el 13,5 %.

Dentro del grupo que presentaba acidosis moderada-grave (pH <7.2), el 50 % eran menores de 5 años.

La cetosis, definida como cetonemia ≥ 0.5 mmol/L y/o cetonuria, estaba presente en un 89.7 %.

Presentaban hiponatremia al debut (Na corregido < 135 mEq/ml), 17,6%, hipopotasemia 9.5 % e hiperpotasemia 14.9 %.

Uno de los pacientes presentaba osmolalidad plasmática >330 mOsm/kg al diagnóstico, sin cumplir criterios de hiperglucemia hiperosmolar.

Conclusiones:

- Los datos epidemiológicos de nuestra serie son similares a otras publicadas.
- La mayoría de los casos presentan acidosis leve o ausencia de esta.
- A pesar de las campañas de concienciación la

frecuencia de cetoacidosis grave al debut de DM1 sigue siendo > 10%.

- La mitad de los casos de acidosis grave-moderada ocurre en pacientes menores 5 años, que podría deberse a un reconocimiento más tardío de los síntomas junto con la mayor susceptibilidad al desequilibrio ácido-base en este grupo de edad.

P1/D2D3-079

SISTEMA FLASH DE MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA (FREE-STYLE LIBRE): NUEVO METODO DE CONTROL DE GLUCEMIA EN LA INFANCIA

C. Freijo Martín¹, L. Bertholt Zuber², I. Palenzuela Revuelta², S. Pozas Mariscal², C. Naranjo González², P. Muñoz Cacho³

⁽¹⁾ Hospital Universitario Marques de Valdecilla. Santander/ Endocrinología infantil. Santander. ⁽²⁾ H. U. Marqués de Valdecilla. Santander. ⁽³⁾ S. Cantabro de Salud. Santander

La aparición de nuevo método de control de glucemia sin necesidad de lancetas se había estudiado en adultos pero no existía experiencia en niños. Este método a través de un sensor insertado en el brazo mide la glucemia intersticial indicando además su tendencia en ese momento sin necesidad de calibración. Dicho sensor tiene una duración de 14 días.

Objetivo:

Comparar los valores de glucemia capilar y mediante el sistema flash y evaluar el grado de satisfacción por parte del niño y la familia.

Método:

9 pacientes con diabetes tipo 1 participaron en el estudio, se analizaron 186 mediciones de la glucemia capilar y del sensor en diferentes momentos a lo largo del día, durante los 14 días, el grado de satisfacción y los problemas que tuvieron durante el estudio. El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSS v20.

Resultados:

9 pacientes, 4 mujeres, edad media 10.3 (6.2-14.7) años, tiempo de evolución de diabetes 4.2 años (9.1-0.9), 4 pacientes recibían dosis múltiples de insulina, 3 además utilizaban el insuflon* y 2 llevaban ISCI. La glucemia capilar media (mg/dl) fue 162,9±64.9 y la del sensor 151.5±66.1, sesgo del sensor -11.4 mg/dl (IC 95%:8.6-14.3). Analizando los controles de glucemia por diferentes rangos (tabla 1), existe una tendencia del sensor a la subestimación. El grado de satisfacción es excelente en 78%(7) y regular en 22% (2), porque se despegó el sensor. En lo que se refiere a la medición de la glucosa con el sensor a lo largo de los 14 días la media de la diferencia entre la glucemia capilar y la del sensor

es 14.99 mg/dl en los primeros 7 días y los últimos días de 19.75 (p=0.033)

Conclusiones:

La medición de glucosa mediante el sistema flash (FreeStyle) parece ser una sistema seguro y cómodo para los niños diabéticos a lo largo de los 14 días, requiriendo un control de glucemia capilar sobre todo en hiperglucemia para la correcta corrección con insulina.

SENSOR

GLUCEMIA CAPILAR (tabla 1)

	<65	65-130	131-230	>230	Total
<65	6	10	0	0	16
% Gl. capilar	100%	14.9%			8.6%
65-130	0	52	13	0	65
% Gl. Capilar		77.6%	15.9%		34.9%
131-230	0	5	67	11	83
% Gl. Capilar		7.5%	81.7%	35.5%	44.6%
>230	0	0	2	20	22
% Gl. Capilar			2.4%	64.5%	11.8%
Total recuento	6	67	82	31	186

P1/D2D3-080

PÉRDIDA DE LA VISIÓN COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE DIABETES TIPO I: A PROPÓSITO DE UN CASO

J. González Morla¹, Elsa Puerto Carranza¹, Anibal Gallardo Pison²

⁽¹⁾ Servicio De Pediatría - Hospital de Palamos.

⁽²⁾ Servicio Oftalmología - Hospital de Palamos

Introducción:

Existen dos tipos de cataratas en diabetes: metabólicas (o en copo de nieve) y seniles.

Las primeras, se producen en jóvenes o niños con hiperglucemias extremas. El exceso de glucosa en el cristalino es reducido a sorbitol, que se acumula en las fibras del cristalino y crea la entrada de agua en el mismo a favor del gradiente de presión osmótica, provocando la pérdida de transparencia cristalina.

Presentamos el caso de un paciente de 9 años que presenta como primera manifestación de la enfermedad una pérdida de la visión.

Caso clínico:

Niño de 9 años, sin antecedentes previos de interés, que acude a su médico por pérdida de visión en el último mes, motivo por el cual se remite al servicio de Oftalmología.

Tres semanas más tarde, acude al centro de salud por poliuria y polidipsia, se realiza glucometría capilar con un resultado de 575 mg/dl y ante la sospecha de debut diabético se deriva al hospital del área donde se solicitan exámenes de sangre que evidencian glucemia de 453 mg/dl sin cetoacidosis por lo que se inicia pauta de insulinización subcutánea. HbA1c 18,5%.

Peso 24,2 kg. (-1.16SD), talla 130 cm (-1.02SD). Exploración física por aparatos sin alteraciones destacables, no signos de deshidratación. Glasgow 15. En el examen oftalmológico se aprecia agudeza visual ojo derecho visión lejana 0,05 y ojo izquierdo visión lejana CD (cuenta dedos). Biomicroscopia AO (ambos ojos) cataratas corticales y subcapsulares posteriores +++ con opacidades aisladas en copos de nieve. Fondo de ojo AO no se aprecian detalles por opacidad de medios. Se decide cirugía de cataratas de ambos ojos con facoemulsificación con implante de lente intraocular monofocal en saco capsular sin incidencias. Agudeza visual postcirugía AO con corrección 1.0. Fondo de ojo con papila y mácula sin alteraciones. Retina a plano y no signos de retinopatía diabética. Seguimiento en las consultas de endocrinología con buen control metabólico.

Conclusiones:

Ante el hallazgo de cataratas en el periodo infanto-juvenil debe descartarse la existencia de diabetes mellitus porque puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

P1/D2D3-081

MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL EN RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO DE 27 SEMANAS DE GESTACIÓN Y PESO DE 680 GRAMOS CON DIABETES NEONATAL

E. Mogas Viñals¹, A. Bach Faig², D. Yeste Fernández², A. Campos Martorell², M. Clemente León², M. Losada Pérez²

⁽¹⁾ Hospital Vall Hebrón/Endocrinología Pediátrica. Barcelona. ⁽²⁾ Hospital Vall Hebrón. Barcelona

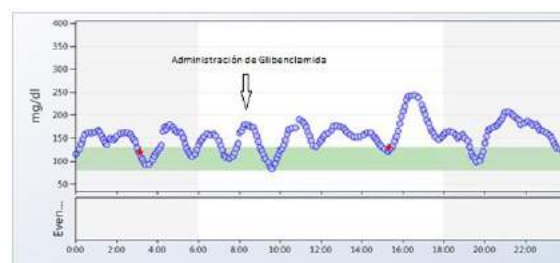
Introducción:

La Diabetes Neonatal se define como hiperglucemia persistente los primeros 6 meses de vida y tiene causa genética conocida en un 80% de casos. En su forma transitoria, es consecuencia de la expresión alterada de genes en el locus 6q24 aproximadamente un 70% de ocasiones. La monitorización continua de glucosa permite optimizar el tratamiento en pacientes con diabetes.

Caso clínico:

Recién nacido prematuro de 27/0 semanas de gestación y peso de 680 gramos (-1.8 DE), con retraso de crecimiento intrauterino detectado a las 25 semanas de gestación. Sin antecedentes familiares de Diabetes Mellitus. A la exploración, se objetiva fenotipo normal para la edad gestacional y ausencia de malformaciones mayores. Presenta como problemas significativos enfermedad de membrana hialina leve, sospecha no confirmada de sepsis e ictericia no isoimmune. A las 48 horas se detecta hiperglucemia, con péptido C de 1ng/mL y glucemia

de 279 mg/dL. Páncreas visualizado por ecografía. Se inicia insulina en infusión continua hasta 0.08UI/kg/h. Se realiza estudio genético. A los 16 días de vida y un peso de 890 gramos, con objetivo de minimizar manipulaciones y extracciones, se procede a colocación de dispositivo de monitorización continua de glucosa intersticial en cuádriceps derecho (DEXCOM G4). Se mantiene dicho dispositivo hasta los 70 días de vida, precisando recambio en 3 ocasiones y observándose buena correlación con glucemia capilar. No cambios cutáneos locales en zona de inserción del catéter. A los 19 días, con insulina endovenosa a 0.04 UI/kg/h, se inicia glibenclamida a 0.1mg/kg/12h con buena respuesta, permitiéndose retirar insulina las 24 horas posteriores. Precisa por tendencia progresiva a hipoglucemia aumento de intervalo de administración de glibenclamida hasta suspensión definitiva a los 61 días, con normoglucemia posterior. Estudio genético con resultado inicial que descarta alteraciones en cromosoma 6.



Conclusión:

En recién nacidos pretérmino con peso <800 g, los dispositivos de monitorización continua de glucosa intersticial son una herramienta útil por su alta correlación con glicemia capilar. En nuestro paciente, las intervenciones médicas derivadas de la glucemia y tendencias glucémicas obtenidas por el sensor permitieron un adecuado control metabólico.

P1/D2D3-082

ANSIEDAD EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO I: ¿SON ÚTILES LOS CAMPAMENTOS?

E. Godoy Molina¹, E. Varela Moreno², M. Mateo Anarte³, C. Jiménez Alcántara⁴, A. Ariza Jiménez⁵, I. Isabel Leiva Gea¹

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. HRU Málaga, Málaga. España. ⁽²⁾ Departamento de personalidad, evaluación y tratamiento psicológico. Instituto de Investigación Biomédica. Ibima. Málaga. España. ⁽³⁾ Terapia Ocupacional Infantil. Málaga. España. ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología. Hospital Quirón Málaga. Málaga. España. ⁽⁵⁾ UGC Pediatría. Hospital Santa Bárbara. Puerto Llano. Ciudad Real. España.

Introducción:

Diversos estudios demuestran mayor grado de ansiedad en el paciente diabético principalmente

adolescente/adulto respecto a la población general; existiendo resultados contradictorios en pacientes de menor edad. Respecto a los campamentos específicos para diabéticos, existen resultados dispares respecto a mejora de calidad de vida o disminución del grado de ansiedad. Nuestro objetivo es evaluar si el nivel de ansiedad en pacientes y padres disminuye tras el campamento para diabéticos.

Material y Métodos:

Estudio cuasiexperimental en el que se utiliza versión traducida de la encuesta STAIC (cuestionario autoevaluación ansiedad estado/rasgo) versión niños/adolescentes y STAI (cuestionario ansiedad estado/rasgo) versión padres/adultos. Los cuestionarios constan de 40 ítems (escala tipo Likert 0-3puntos, 0=Nada, Mucho=3), divididos en dos subescalas: Ansiedad estado, evalúa estado emocional transitorio y Ansiedad rasgo, propensión ansiosa estable. La encuesta se realiza a pacientes diabéticos y padres antes y después del campamento para niños diabéticos.

Resultados:

Se incluyen 20pacientes, mediana de edad 10(8-14) años; sin diferencia entre sexos; con mediana de 1.69(0.13 – 10.05) años de evolución de la enfermedad. Solo 15 se evalúan postcampamento y se eliminan 3 por edad < 9años. Se comparan resultados en las subescalas ansiedad estado/ansiedad rasgo a nivel intragrupo y a nivel intergrupo pre/post campamento. No existen diferencias estadísticamente significativas en el análisis intergrupo antes y después del campamento; en el análisis intergrupo en niños se obtiene menor grado de ansiedad estado y rasgo tras el campamento ($p<0.05$); esto también se objetiva en el análisis intragrupo en padres a nivel de ansiedad estado ($p<0.05$), no siendo significativo a nivel de estado rasgo. Los resultados se recogen en la tabla 1.

Conclusiones:

En nuestra muestra, observamos descenso en el grado de ansiedad estado/rasgo en niños tras el campamento, también presente en padres a nivel de ansiedad estado; en ansiedad rasgo, aunque el grado es menor, no alcanza significación estadística probablemente por necesidad de ampliar la muestra. En la actualidad, sigue habiendo resultados contradictorios respecto a disminución del grado ansiedad en pacientes/padres tras el campamento de diabéticos precisándose más estudios así como repetir encuestas para comprobar si el descenso en grado de ansiedad se mantiene en el tiempo.

Gónadas

P1/D2D3-083

TALLA BAJA COMO PRESENTACION DE DISGENESIA GONADAL MIXTA. SEGUIMIENTO ECOGRAFICO HASTA LA ACEPTACIÓN FAMILIAR DEL DIAGNOSTICO Y GONADECTOMÍA

M.J. Olmos Jiménez, A.M. González Fernández, F.J. Chicano Marín

Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier, Murcia

Caso clínico:

Niña que consulta por talla baja a la edad de 10 años. No refiere antecedentes familiares de talla baja teniendo una talla diana de 159.5 cm. Aporta datos de crecimiento en percentil 75 hasta los 2 años y posteriormente en percentil 10, con caída por debajo del percentil 3 a los 10 años.

En la exploración física presenta una talla de 125.2cm ($p<1$, -2.53DE) con un estadio puberal de Tanner I y paladar ojival sin otras alteraciones, genitales externos femeninos normales.

El resultado del cariotipo en sangre periférica informa de anomalía numérica de cromosomas sexuales en cromosoma X y anomalía estructural desequilibrada en cromosoma Y, mosaico (mos45,X/46X,ser(Y). Ish der (Y)(DYZ1+). El 20% de las metafases presenta una monosomía para el cromosoma X y el 80% restante, una dotación de 46 cromosomas incluyendo un derivado del cromosoma Y (FISH).

En ecografía abdominal se visualiza un útero rudimentario de longitud 37.6mm y un anejo izquierdo de 10.9mm de diámetro mayor que podría corresponder con un ovario, sin visualizar el anejo izquierdo.

Dado los resultados del cariotipo se aconseja a la familia la realización de gonadectomía por el riesgo de gonadoblastoma. La familia en un primer momento no acepta la noticia y se niega a la extirpación quirúrgica. Se derivan a psicología y se insta a solicitar una segunda opinión, realizando controles ecográficos seriados hasta que deciden intervención 12 meses más tarde.

La anatomía patológica da el diagnóstico definitivo de disgenesia gonadal mixta, la gónada derecha se encontraba constituida por parénquima testicular, esbozo epididimario y tejido fibroconectivo vascular y presentaba una cintilla izquierda constituida por conductos wolffianos (40%) y trompas de Falopio (60%).

Conclusiones:

El fenotipo mas frecuentemente asociado a este cariotipo en sangre periférica es el de varón normal, seguido de varón con genitales ambiguos y por úl-

timo niñas con fenotipo Turner. Debemos ser muy delicados a la hora de informar a la familia y darles tiempo para que acepten el diagnóstico. Ante una negativa por parte de la familia el seguimiento ecográfico hasta que decidan libremente someterse a la intervención es una opción.

P1/D2D3-084

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA SECUNDARIA A TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES PRODUCTOR DE B-HCG

A. Perea Gutiérrez, J. Guerrero Fernández, N. Itza Martín, F. Carceller Benito, A. Sastre Urgellés, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción

Las neoplasias son una de las causas más frecuentes de pubertad precoz en el varón. Los tumores de células germinales productores de B-HCG son una de las causas de pubertad precoz periférica, al estimular la producción de testosterona en el testículo por la similitud estructural y de acción entre la B-HCG y la LH.

Descripción clínica

Presentamos el caso clínico de un varón de 6 años y 7 meses estudiado por clínica sugestiva de inicio puberal de 3 semanas de evolución (aceleración de la velocidad de crecimiento, aumento en el tamaño del pene, testes simétricos de 4 cc, ginecomastia, pubarquia y axilarquia). Refería asimismo poliuria y polidipsia asociadas. No presentaba signos sugestivos de hipertensión intracraneal.

Se realiza analítica basal, con testosterona de 13.3 ng/ml (valores normales 2.4-8.2), FSH<0.30 mUI/ml, LH<0.07 mUI/ml y niveles elevados de B-HCG plasmática (96 mUI/ml, valores normales <6). Se completa el estudio con ecografía abdominal y testicular, normales y RMN craneal, objetivándose tumoración supraselar en el suelo del III ventrículo. Precisa iniciar tratamiento con desmopresina sublingual por clínica compatible con Diabetes insípida central previo a la cirugía.

Se realiza resección subtotal, mostrando el estudio anatomo-patológico tumor de células germinales no germinomatoso con componente de teratoma. Requiere quimioterapia con etopósido, cisplatino e ifosfamida, y posteriormente trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo, sin complicaciones significativas.

En una segunda intervención quirúrgica se consigue resección total de la lesión tumoral. Se administra tratamiento corticoideo sustitutivo desde antes de esta segunda cirugía por sospecha de

insuficiencia suprarrenal central. Desarrolla a los 2 meses de la última intervención alteración analítica compatible con hipotiroidismo central, iniciándose tratamiento sustitutivo. No presenta hasta el momento disminución de somatomedinas, con talla en p26 (-0.66DE) y velocidad de crecimiento en p85. Tras la segunda intervención, desarrolla hipodipsia y tendencia a la hiperfagia, sospechándose síndrome de disfunción hipotalámica asociado. Se inicia radioterapia para completar tratamiento oncológico.

Conclusiones

Los tumores del sistema nervioso central son el segundo grupo de neoplasias más frecuente en la infancia. Los tumores de células germinales suponen el 0.5 al 3% de ellos, siendo una causa poco frecuente de pubertad precoz periférica.

P1/D2D3-085

HIPOSPADIAS PENOESCROTAL ASOCIADO A DÉFICIT DE 5 ALFA REDUCTASA TIPO 2

P. Díaz Fernández¹, J.A. García Fernández¹, R. Hernández Martín², S. Kanaan Leis², S. Ortiz Medina-veitia¹, M.L. Serrano Madrid¹

⁽¹⁾ Hospital Santa Barbara. Complejo hospitalario de Soria. ⁽²⁾ Centro de Salud Almazán. Soria.

Los hipospadias se clasifican según donde aboque el orificio uretral en anterior(leve), medio o posterior(severo) y afectan a 1/300 recién nacidos. Diferentes anomalías de la diferenciación sexual(ADS) pueden manifestarse con hipospadias; constituye un signo de virilización incompleta de los genitales masculinos o de virilización parcial de los femeninos. Mas del 60% son de causa desconocida. Cuanto más grave más frecuentemente asocia otras anomalías y hasta el 15% de los hipospadias posteriores tienen alguna alteración monogénica. El gen SRD5A2(2p23) es el segundo que más frecuentemente se encuentra alterado en series de pacientes con hipospadias (7,9%). Codifica la enzima 5-alfa-reductasa-2 que convierte la testosterona(T) en dihidrotestosterona(DHT), su deficiencia ocasiona una virilización incompleta de los genitales externos siendo los fenotipos más frecuentes clitoromegalia(50%) y micropene con hipospadias(33%). Es un trastorno autosómico recesivo(AR) y se conocen más de 50 mutaciones. CASO: Recién nacido varón 2ºhijo de padres sanos no consanguíneos de origen chino. Primogénito varón sano. Nace tras parto eutócico a las 35+5 semanas. Peso al nacimiento 2215gr y longitud 45cm. Presenta hipospadias posterior penoscrotal con escroto bifido y testes en bolsas. Longitud del pene 3,5cm y diámetro 1,2cm. Distancia anoescrotal 2cm. Equilibrio hidroelectrolítico normal. Se solicita cariotipo junto con determinaciones hormonales

(tabla). Conocido el cariotipo (46XY sin delección de SRY) se realiza el test de estímulo con gonadotropina coriónica (beta-HCG). La respuesta elevada de testosterona con cociente T/DHT=30, la ecografía abdominal sin derivados müllerianos y los niveles de hormona antimülleriana normales orientan a un déficit de 5-alfa-reductasa, por lo que se solicita el estudio molecular. El paciente presenta en heterocigosis la variante c.680G>A(p.R227Q), mutación asociada a déficit de 5-alfa-reductasa que ha sido reportada únicamente en pacientes asiáticos (China, Japón y Vietnam).

	Valor basales (3º día de vida)	Valores tras test hCG	Valores de referencia
FSH (mU/ml)	1.09		1.50-12.40
LH (mU/ml)	1.1		1.7- 8.6
Testosterona (ng/ml)	2.34	12.24	0.10- 2.91
Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) (µg/dl)	881.4		108.0- 607.0
17hidroxiprogesterona (17-OH-P) (ng/ml)	2.75		0,63- 4.50
11 desoxicortisol (ng/ml)	5.2		hasta 7.2
Dihidrotestosterona (DHT) (ng/ml)	0.26	0.39	0.03-0.3
Delta-4 androstendiona (ng/ml)	2.7	4.9	hasta 0.5
Hormona antimülleriana (AMH) (ng/ml)	46.8		10- 53
17 hidroxipregnenolona (ng/ml)	14.30		2.29- 31.04
Desoxicorticosterona (DOC) (ng/dl)	11.5		hasta 105.0

Tabla. Determinaciones analíticas basales y tras test de estímulo con gonadotropina coriónica (beta-HCG).

Ante un hipospadias severo o que asocie escroto bífido, criptorquidia o micropene es obligado descartar hiperplasia suprarrenal congénita y realizar cariotipo para orientar el diagnóstico. Nuestro paciente presenta una mutación en heterocigosis cuando cabría esperar homocigosis o heterocigosis compuesta. La técnica de secuenciación realizada presenta limitaciones y se deberá ampliar el estudio molecular para alcanzar un diagnóstico etiológico definitivo, ya que no se describen alteraciones genitales para esta variación en heterocigosis.

P1/D2D3-086

PSEUDOMASA TESTICULAR: BIOPSIA FRENTE A SEGUIMIENTO CLÍNICO

L. Puente Ubierna¹, A. Blanco Barrio¹, M.L. Angulo García¹, L.M. Castaño Martín¹, A. Cilla Lizárraga¹, N. Puente Ubierna²

(¹) Hospital Universitario de Burgos. (²) Hospital Clínico San Carlos

Introducción

La microlitiasis testicular (MT) es una entidad infrecuente en la edad pediátrica, que consiste en una

degeneración y calcificación de los túbulos seminíferos. Se estima una prevalencia que varía entre 2.4% - 5.6% en varones asintomáticos, que aumenta con la edad. Se ha descrito asociaciones entre MT y patologías testiculares de tipo benigno/maligno, incluidas las neoplasias testiculares (<5%).

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de 10 años y 5 meses, derivado a consulta de Endocrinología por sospecha de pubertad adelantada. No asociaba antecedentes de interés, salvo obesidad. En la exploración física, presentaba estadio puberal Tanner II con teste derecho de 4 cc e izquierdo de 5 cc, de consistencia homogénea, no detectándose masas a la palpación, sin asociar pubarquia ni axilarquia. Presentaba edad ósea adelantada un año con respecto a su edad cronológica. Se solicita analítica con FSH, LH y testosterona en rango prepuberal. En ecografía testicular, se objetivaron testes de 3.5 cc de volumen, con un área de mayor ecogenicidad en escroto izquierdo con aspecto de "pseudomasa" con múltiples microcalcificaciones en su espesor, así como en el resto del tejido testicular de manera difusa y bilateral. Ante la posibilidad de infiltración tumoral, se han ido realizado controles ecográficos y de marcadores tumorales séricos (α -fetoproteína, β -HCG, LDH) de manera trimestral, siendo negativos en todo momento, con persistencia de microcalcificaciones testiculares difusas, pero sin otros hallazgos patológicos. La pubertad sigue una evolución normal, sin otras incidencias.

Conclusiones

- MT debe ser considerado inicialmente como una entidad benigna en la edad pediátrica, pero teniendo presente la infrecuente asociación con tumores testiculares.
- En los últimos años, ha aumentado de forma incidental el número de casos de MT pediátrica, como consecuencia de la mayor disponibilidad de ecógrafos de alta resolución.
- Se recomienda un manejo conservador, basado en la exploración y en controles ecográficos.
- Son precisos más estudios para determinar la historia natural de esta entidad, ya que las recomendaciones en el manejo están basadas en series de casos y en cortos periodos de seguimiento.

P1/D2D3-087

EL CAMINO ENTRE DOS GÉNEROS: PAPEL DEL ENDOCRINÓLOGO INFANTIL

P. Parejo Díaz¹, A. Blanco Barrio², A. Cilla Lizárraga², M.J. Bartolomé Albistegui³, L. Puente Ubierna², M.L. Angulo García²

(¹) Centro de Salud Las Huelgas. Burgos. (²) Hospital Universitario Burgos. Burgos. (³) Hospital Santos Reyes. Aranda de Duero. Burgos.

Introducción:

La prevalencia de la DG (disforia de género) en nuestra consulta de Endocrinología Infantil está aumentando en los últimos años. Existen diferencias en cuanto a los sexos, siendo más prevalentes los varones biológicos que se identifican con el sexo femenino (HaM). El malestar que genera al paciente y su familia obliga a una detección temprana y a ofrecer un seguimiento y acompañamiento a lo largo de todo el proceso.

Resumen de casos:

En los últimos tres años se han atendido en nuestra consulta un total de cuatro casos (uno de ellos conjuntamente con un hospital comarcal de la provincia). Tres de ellos son biológicamente varones (HaM) y un cuarto es una mujer (MaH). La media de edad es de diez años. Todos recibían seguimiento por el equipo de salud mental infanto-juvenil, desde donde fueron derivados.

En la primera consulta se realiza una historia clínica completa incluyendo antecedentes familiares, examen físico completo con antropometría y las siguientes pruebas complementarias: análisis hormonal (con perfil gonadal y suprarrenal), bioquímica, hematología, estudio de coagulación, cariotipo, radiografía de carpo y una ecografía abdómino-pélvica.

Actualmente en dos de ellos está aprobado el bloqueo puberal con aLHRH en forma de preparado depot trimestral, pendiente de iniciarlo ya que se encuentran en estadio Tanner I. Un tercero se encuentra también en estadio prepuberal realizando el test de experiencia real. Y un cuarto recibe anti-concepción hormonal oral dado que cuando consultó se encontraba en estadio Tanner IV.

Conclusiones:

- La incidencia en pacientes infantiles con DG ha aumentado en los últimos años.
- Tanto los pacientes como sus familiares precisan abordaje y seguimiento multidisciplinar.
- Vemos necesario la formación de unidades de referencia multidisciplinar en nuestra comunidad.

P1/D2D3-088

FERTILIDAD EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL. NUESTRA EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 36 AÑOS Y EXPECTATIVAS DE FUTURO

E. Ruiz García¹, M. Fabregat Farran², S. Pisa Gatell¹, J. Perez Sanchez², J. Rivera Lujan², R. Corripio Collado²

⁽¹⁾ Parc Tauli Sabadell. Hospital Universitari. ⁽²⁾ Parc Tauli. Sabadell

Introducción

La alteración de la fertilidad es una posible secue-

la en adultos supervivientes de cáncer infantil pudiendo afectar su calidad de vida. La preservación de tejido ovárico y esperma en aquellos pacientes candidatos es mandatoria para su futuro reproductivo.

Objetivos

Valorar la fertilidad en pacientes adultos vivos, diagnosticados de cáncer infantil o en la adolescencia en los últimos 36 años en nuestro centro.

Valorar nuestra tasa de preservación ovárica y espermática desde 2007 hasta la actualidad.

Material y métodos

Se revisaron de forma retrospectiva 137 historias de pacientes ahora adultos atendidos en nuestro centro, recogiendo edad al diagnóstico, tumor y tratamiento recibido. Posteriormente mediante encuesta telefónica: ciclo menstrual, fallo ovárico precoz, gestación, necesidad de técnica de reproducción, abortos y estudio de esperma.

Se revisaron los pacientes a los que se ha realizado preservación desde 2007.

Resultados

Se recogen 68 varones y 69 mujeres. El diagnóstico más frecuente fue leucemia (25.5%) seguido de linfoma (19%), tumores del SNC (9.5%) y otros tumores sólidos. La edad media de diagnóstico fue de 6.9 años (± 4.89 SD) y la edad media actual de 29 años (± 7.1 SD). 100 pacientes (73%) recibieron tratamiento con alquilantes, 53 radioterapia (5 radioterapia corporal total (5.1%)) y 9 (6.6%) trasplante de médula ósea.

Se contactó telefónicamente con 75 pacientes (28 varones y 47 mujeres). De las mujeres, 4 presentan amenorrea y 8 un ciclo irregular. En 4 de las mujeres se encuentra fallo ovárico precoz (9.5%). Respecto a los varones, 10 se han realizado espermiograma estando alterado en 7 de ellos. De 29 pacientes que han tenido hijos, 4 (13.7%) requirieron técnica de reproducción y 6 han sufrido algún aborto (8%). En global, 25 pacientes no han tenido problemas de fertilidad y 14 presentan alteraciones de la fertilidad (18.6%).

Desde 2007 se han realizado 7 preservaciones ováricas de un total de 11 niñas consideradas tributarias (63.6%) y 6 espermáticas de 10 varones (60%). Comentarios

La afectación de la fertilidad es un efecto no despreciable entre nuestros pacientes evaluados.

El ofrecimiento de la preservación es obligado en todo paciente diagnosticado de cáncer en la infancia y adolescencia tributario a ello.

P1/D2D3-089**DSD OVOTESTICULAR: ESTUDIO MOLECULAR MEDIANTE MLPA EN 4 PACIENTES**

A. Rodríguez Estévez¹, I Martínez de la Piscina², G Pérez-Nanclares², G Grau Bolado³, A Vela Desojo³, L Castaño Gonzalez²

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Cruces. Sección de Endocrinología Pediátrica. Instituto de Investigación en Salud BioCruces. UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM. ⁽²⁾ Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación en Salud BioCruces. UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo. Bizkaia. ⁽³⁾ Hospital Universitario de Cruces. Sección de Endocrinología Pediátrica. Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación en Salud BioCruces. UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM.

Introducción:

La DSD Ovotesticular –DSD/OT-(OMIM # 235600) se caracteriza por presencia histológica de tejido testicular y ovárico en las gónadas de un mismo individuo. Cursa con genitales ambiguos. El cariotipo más frecuente es 46,XX (60%) SRY negativo, 46,XY (7%); y 46,XX/46,X mixtos (46;XX/XY; 46,XX/47,XXY; 45X/46,XY) en 33%. La incidencia aproximada de 1 por 100.000 RN. Es una causa frecuente de DSD en África (51% de las DSD en Sudáfrica vs 8% en Brasil).

Pacientes y metodos:

Estudio molecular de 4 casos de DSD/OT con cariotipo 46,XX procedentes de Mauritania, asignados al sexo masculino. Se estudio la presencia del gen SRY por PCR, y grandes delecciones y duplicaciones mediante MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) de los genes SRY, ZFY, NR5A1/SF1, CXorf21, NR0B1/DAX1, SOX9 y WNT4. En el estudio hormonal se valoran gonadotropinas, AMH y testosterona tras hCG. Durante la cirugía masculinizante, se realiza biopsia gonadal, extirpación de restos Müllermanos y del componente ovárico, orquidopexia y uretroplastia.

Resultados

Las características clínicas, hormonales y moleculares se describen en la Tabla 1. No se detectó la presencia del gen SRY en ningún paciente y el MLPA fue negativo en todos los casos. Todos los pacientes presentaban genitales ambiguos (micropene, hipospadias, chordee, criptorquidia) y útero (3/4). El ovoteste fue la gónada predominante (62.5%). La respuesta de testosterona al test de hCG fue parcial/normal (>100 ng/dl).

Conclusiones:

En niños de origen africano con genitales ambiguos y cariotipo 46,XX debemos considerar el diagnóstico de DSD/OT.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	6.5	3.9	7	6
Pene	2,9 cm	0,5 cm	Normal	1.6 cm
Chordee	SI	NO	SI	SI
Gónada palpable	No	Derecha	Derecha	Derecha
Gónada Derecha	Ovoteste	Ovoteste	Ovoteste	Teste
Gónada Izquierda	Ovario	Ovoteste	Ovoteste	Ovario
Hipospadias	Escrotal	Escrotal	Escrotal	Escrotal
Cond Müller	SI	NO	SI (útero atrof)	SI (útero atrof)
FSH/LH mU/ml	3/<0.1	1.3/<0.1	<1.5/<1.5	----
Testosterona (ng/dl) basal/post-hCG	<10/72.8	<12/143.7	<10/125	<10/44
AMH (ng/ml) (VR: 35-91)	7	8.8	----	----

Estudios como los Array-CGH que permiten valorar delecciones parciales (DMRT1) o microduplicaciones (SOX10) pueden ayudarnos a esclarecer la etiología de algunas DSD/OT en el futuro.

P1/D2D3-090**MUTACIÓN EN EL GEN MKRN3 CAUSANTE DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA**

L. Soriano Guillén¹, NV. Ortiz Cabrera², R. Riveiro-Álvarez³, MA. López-Martínez², T. Gavela-Pérez¹, MJ. Trujillo-Tiebas³

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁽²⁾ Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Clínico San Carlos. ⁽³⁾ Servicio de Genética. IIS-Fundación Jiménez Díaz.

Introducción

En los últimos años, el avance en las alteraciones moleculares relacionadas con patología puberal ha sido notable. Así, los datos procedentes de diferentes series de pacientes afectados de pubertad precoz central idiopática (PPCI) muestran mutaciones en menos del 5% de sujetos analizados, encontrando tres genes implicados: kisseptina, receptor de kisseptina y MKRN3. De todos ellos, mutaciones en MKRN3 son la causa más frecuente de PPCI.

Justificación

Pretendemos analizar las bases moleculares de niñas con PPCI de nuestro entorno.

Pacientes y Métodos

Niñas diagnosticadas de PPCI que cumplían los siguientes criterios: telarquia progresiva antes de los ocho años, edad ósea -edad cronológica >1 año,

pico de hormona luteinizante (LH) tras test de estímulo de hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) > 7 UI/L y RM craneal normal.

Se estudió el exoma con la plataforma de Secuenciación Masiva de Illumina®, filtrando para la primera fase las variantes presentes en MKRN3. Con posterioridad, las variantes detectadas se confirmaron en las probandus y en sus padres mediante secuenciación Sanger.

Resultados

De las 20 niñas incluidas, se encontró en una sola paciente (5%) una mutación: missense en MKRN3 NM_005664.3: c.203G>A que ocasiona el siguiente cambio en la proteína NP_005655.1:p.Arg68His, no descrita previamente. Los programas bioinformáticos utilizados arrojaron una predicción deletérea para dicha variante. Esta variante no estaba presente en la madre y, lamentablemente, no se dispuso de muestra de ADN paterno.

Caso índice:

Nacida en Ecuador, desde los 3 años en España. Talarquia progresiva desde los 7 años 6 meses. A los 8 años presentaba talla de 128,5 cm (+0,4 SDS), estadio puberal Tanner III (S3, P2, Aa), edad ósea de 10,5 años y el pico de LH tras estímulo fue de 8 UI/ml. Ambos progenitores eran de origen ecuatoriano. Su madre, no portadora de la mutación, presentaba una talla de 154 cm (-1,26 SDS) y tuvo la menarquia a los 15 años. Datos referidos del padre: talla de 186 cm (+1,72 SDS) y pubertad normal.

Conclusión

Aunque es la alteración molecular conocida más frecuente, mutaciones en MKRN3 son responsables de un porcentaje muy pequeño del total de casos de PPCI.

P1/D2D3-091

MUTACIÓN DEL GEN DEL RECEPTOR DE LH: UN CASO INFRECUENTE DE RETRASO PUBERAL

M.F. Cabrera Guedes, R. Molina Suárez, E. Fresán Ruiz, C. Ontoria Betancort, V.E. Guerra Martín, J.P. González Díaz, R. Molina Suárez, E. Fresán Ruiz, C. Ontoria Betancort, V.E. Guerra Martín, J.P. González Díaz

Hospital Universitario de Canarias

Introducción

La pubertad retrasada puede corresponderse con una variante de la normalidad o cuadros patológicos de hipogonadismo, considerándose si no se ha iniciado aumento del volumen testicular (< 4 ml) a los 14 años en el varón, o no ha comenzado el desarrollo mamario a los 13 años en la mujer. Se estima una incidencia del 3%.

Caso clínico

Mujer de 13 años y 5 meses, sin antecedentes destacables, con retardo pondero-estatural y de la maduración sexual. Embarazo fisiológico con antropometría neonatal normal. Sin antecedentes familiares de interés.

En la exploración destaca: peso 29.7 kg (p3, -1.94 DE), talla 143.7 cm (p2, -2.5 DE). Fenotipo normal, simétrico-armónico con ausencia de desarrollo puberal. Resto: anodino.

Ante la sospecha de retraso puberal se realizan los siguientes exámenes:

- Analítica sanguínea: Eosinofilia periférica (980/mm3), resto normal.
- IgF1, IGF-BP3, hormonas tiroideas: normales.
- Elevación de LH 29.3 mUI/ml y FSH 151 mUI/ml con niveles de 17-beta-estradiol <20 pg/ml.
- Radiografía carpo izquierdo: edad ósea 11 +/- 6 meses.
- Ecografía pélvica: prepúber.

Se amplió el estudio para descartar causas de hipogonadismo hipergonadotrópico:

- Cariotipo: 46, XX.
- Anticuerpos celiaca, antiovarios, DM-1 y anti-tiroideos: negativos.
- Esteroidogénesis: no se objetivan déficits de estímulos ni de precursores.
- Genética molecular: se descartan variaciones en la secuencia codificante del gen FSHR. Sin embargo, se detecta una variante en el exón 9 del gen LHCGR, en estado heterocigoto. Esta variante se localiza en un nucleótido altamente conservado y con moderadas diferencias fisicoquímicas entre los aminoácidos treonina y metionina, siendo probablemente patogénica (frecuencia de 0.000033).

Evolución:

tras 4 meses del inicio del tratamiento con Etinilestradiol oral, se realiza un seguimiento clínico-analítico donde se objetivan niveles de FSH y LH <0,1 mUI/ml y 17-beta-estradiol en ascenso (25 pg/ml), aparición de botón mamario y talla de 149,8 cm (Pc 5, -1,66 DE).

Conclusión

-Mutaciones en los genes que codifican para receptores de gonadotropinas se relacionan con hipofunción del mismo, siendo una causa infrecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico.

-Su tratamiento perseguirá alcanzar una talla adulta acorde con su talla diana, adquirir los caracteres sexuales secundarios y una maduración psicosocial normal.

P1/D2D3-092**CRECIMIENTO Y PUBERTAD EN LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER DE CASTILLA Y LEÓN**

M.P. Bahillo Curieses¹, P. Prieto Matos², R. Quiroga González³, L. Regueras Santos³, A. Blanco Barrio⁴, I. Mulero Collantes⁵, S. Rupérez Peña⁶, C. Reig del Moral⁷, S. de la Torre Santos⁸, T. Gil Rivas⁹, JA García Fernández¹⁰, MA Arias Consuegra¹¹, M. Martín Alonso¹², MJ Bartolomé Albistegui¹², MJ Martínez Sopena¹, Grupo Endocrinología Pediátrica Castilla y León

(¹) Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (²) Hospital Universitario de Salamanca. (³) Complejo Asistencial Universitario de León. (⁴) Complejo Asistencial Universitario de Burgos. (⁵) Hospital Universitario Río Hortega Valladolid. (⁶) Complejo Asistencial de Ávila. (⁷) Complejo Asistencial de Segovia. (⁸) Complejo Asistencial Universitario de Palencia. (⁹) Complejo Asistencial de Zamora. (¹⁰) Complejo Asistencial de Soria. (¹¹) Hospital El Bierzo- Ponferrada. (¹²) Hospital Santos Reyes-Aranda de Duero (Burgos)

Introducción:

La talla baja es frecuente en las pacientes con Síndrome de Turner (ST) siendo un diagnóstico a tener en cuenta siempre en niñas con hipoprecimiento. Otro trastorno endocrinológico propio es el hipogonadismo hipergonadotropo.

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de las pacientes con ST \leq 18 años que realizan seguimiento en los Hospitales Públicos de Castilla y León a fecha 31.10.15 (n=42). Los datos se muestran como media \pm desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 17.0, utilizando la T de Student para datos apareados.

Resultados:

La DE media de talla al diagnóstico (excluyendo diagnósticos prenatal y neonatales) fue de -2.46 ± 0.85 DE. El 92.9% de las pacientes han recibido o están recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento (rGH), con edad media al inicio del tratamiento de 7.43 ± 3.41 años y DE media de talla de -2.84 ± 1.08 . La duración media del tratamiento con GHr fue de $4,46 \pm 2,92$ años (descartando pacientes con tratamiento inferior a un año). Durante el primer año de tratamiento se observa un incremento significativo de talla ($p < 0,01$) mejorando la misma desde una DE media de talla de $-2,9 \pm 1,1$ hasta $-1,9 \pm 1,7$ DE. Si comparamos la DE de talla al año de inicio de tratamiento con rGH ($-1,9 \pm 1,7$ DE) con la DE de talla del último seguimiento registrado ($-1,9 \pm 1,3$) no se observa incremento en la talla ($p = 0,972$). Solamente 10 pacientes han alcanzado talla final con talla media de $151,47$ cm $\pm 6,09$. Respecto a la pu-

bertad, se ha inducido en 12 pacientes, existiendo algunas pacientes que han iniciado y/o completado pubertad de forma espontánea y otras pendientes de iniciar. La inducción puberal se llevó a cabo a una edad cronológica media de 13.27 ± 0.94 años y una edad ósea media de 12.47 ± 1.17 años. 13 niñas han presentado menarquía, 5 de ellas de forma espontánea. La edad media de la menarquía espontánea es de 12.58 ± 0.81 años y la de la menarquía inducida de 15.08 ± 0.48 .

Conclusiones:

El tratamiento con rGH en el primer año resulta efectivo. Algunas de las pacientes pueden tener una pubertad espontánea y otras requerir inducción de la misma.

P1/D2D3-093**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER EN CASTILLA Y LEÓN**

M.P. Bahillo Curieses¹, P. Prieto Matos¹, L. Regueras Santos³, R. Quiroga González³, A. Blanco Barrio⁴, S. Rupérez Peña⁵, I. Mulero Collantes⁶, S. de la Torre Santos⁷, C. Reig del Moral⁸, MA. Arias Consuegra⁹, JA. García Fernández¹⁰, T. Gil Rivas¹¹, MJ Bartolomé Albistegui¹², M. Martín Alonso¹³, MJ. Martínez Sopena¹, Grupo de Endocrinología Pediátrica de Castilla y León

(¹) Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (²) Hospital Universitario de Salamanca. (³) Complejo Asistencial Universitario de León. (⁴) Complejo Asistencial Universitario de Burgos. (⁵) Complejo Asistencial de Ávila. (⁶) Hospital Universitario Río Hortega Valladolid. (⁷) Complejo Asistencial Universitario de Palencia. (⁸) Complejo Asistencial de Segovia. (⁹) Hospital El Bierzo (Ponferrada). (¹⁰) Complejo Asistencial de Soria. (¹¹) Complejo Asistencial de Zamora. (¹²) Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero (Burgos). (¹³) Hospital Universitario de Salamanca

Introducción:

El síndrome de Turner (ST) es una entidad caracterizada por talla baja, disgenesia gonadal y unos hallazgos fenotípicos característicos asociados a monosomía parcial o total del cromosoma X. Afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 niñas recién nacidas.

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de las pacientes con ST \leq 18 años que realizan seguimiento en los distintos Hospitales Públicos de Castilla y León a fecha 31.10.15. Los datos se muestran como la media \pm una desviación estándar y en porcentajes.

Resultados:

Se registraron 42 pacientes, agrupándose el 52.4 % de los casos entre Valladolid y León. El diagnós-

tico fue realizado prenatalmente en el 11.9% de los casos y en periodo neonatal en el 14.3 %. La edad media actual de las pacientes es de 11.9 \pm 4.2 años. La edad media de diagnóstico fue de 7.9 \pm 3.67 años (excluyendo diagnósticos neonatales y prenatales), siendo el motivo más frecuente de consulta el hipoprecimiento (87.1%), con alguna sintomatología asociada en el 22.2 %. El 40.5 % presentaban una monosomía total del cromosoma X (45 X0), encontrándose en el resto mosaicismos o alteraciones estructurales del cromosoma X. El 16.7 % de las pacientes fueron pretérmino. Un 21.4 % presentaba ya una longitud inferior a -2DS al nacimiento. La patología cardíaca está presente el 23.9 %, la patología tiroidea en el 26,2 %, la patología oftalmológica en el 50 %, la patología renal en el 9.5% y la enfermedad celiaca en el 4.8 % de los casos. El 26,2 % presenta alteraciones auditivas en relación con otitis medias serosa de repetición (4 pacientes presentan hipoacusia). Dentro de las diagnosticadas postnatalmente, la DE de talla media al diagnóstico es -2.46 \pm 0.85. El 92,9% reciben o han recibido tratamiento con GH. El 23.80 % de los casos refieren dificultades en el ámbito escolar y el 21.42 % problemas de socialización.

Conclusiones:

- 1.-No todas las pacientes presentan las características sindrómicas típicas del ST, siendo algunas de ellas de fenotipo femenino prácticamente normal.
- 2.- Uno de los datos claves para el diagnóstico fue la presencia de talla baja, en alguna ocasión con alteración de las proporciones corporales.

P1/D2D3-094

PUBERTAD PRECOZ, REVISIÓN DE CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA

A. Sastre Martínez, C. Bezanilla López

Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón Madrid

Introducción

Se define pubertad precoz central (PPC) como la activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal antes de los 8 años considerándose adelantada si sucede entre los 8 y 9 años.

El objetivo de tratamiento es la optimización de la talla final, la respuesta es menor a mayor edad, no existiendo si se inicia por encima de los 8 años.

Frecuentemente se derivan a consulta niñas con inicio puberal adelantado, siendo fundamental identificarlas pues estas no precisan tratamiento.

Aunque la etiología de PPC es mayoritariamente idiopática, es necesario efectuar RMN para descartar patología orgánica.

Objetivos

Realizar un estudio descriptivo de niñas remitidas por inicio puberal a consulta de endocrinología pediátrica de un hospital secundario durante Enero 2010-Diciembre 2015.

Método

Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas electrónicas. Análisis estadístico mediante STATA statistics-data-analysis.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 119 pacientes. La edad media de derivación fue 7.7 años, siendo la edad media de inicio de tequia 7.1 años.

El diagnóstico etiológico fue 40.3% pubertad adelantada, 36.97% pubertad precoz, 14.29% telarquia precoz idiopática y el 7.5% inicio puberal normal.

La talla media en la primera visita medida en DS fue de 0.92 DS presentando una diferencia con la DS de talla diana (media -0.24 DS) de 1.14 DS (IC 95% 0.93-1.3). El 100% de las pacientes presentaban telarquia en estadio Tanner ≥ 2 , el grado de pubarquia fue ≥ 2 en el 49.5% de las pacientes.

Se solicitó edad ósea en todos los casos encontrándose en el 73.1% adelantada.

Se realizaron 67 ecografías abdominopélvicas encontrándose datos compatibles con inicio puberal en el 56.7%. Se realizó test de estímulo con LHRH en 36 casos obteniéndose respuesta puberal en el 41.6%.

Se realizaron 34 RMN encontrándose alteración en 2 casos; un hamartoma hipotalámico, un microadenoma no funcionante (incidentaloma). Dos casos presentaron adenohipofisis aumentada de tamaño. Se inició tratamiento en 38 pacientes, la duración media de los finalizados es 1.5 años.

Cabe destacar la relación estadísticamente significativa de la diferencia entre la media DS de talla inicial respecto la media DS de talla diana y ello con el adelanto de la edad ósea.

Conclusiones.

El inicio puberal precoz es un motivo frecuente de consulta.

Muchos casos no son verdaderas PPC.

En los casos de PPC la mayoría presentan una edad en el límite de lo considerado normal (8 años) con inicio de la clínica pocos meses antes de ser remitidas.

De las 119 pacientes remitidas sólo 48 presentaban, verdadera PPC encontrándose organicidad en una paciente (caso más precoz).

En la mayoría de casos la DS de talla era mayor que la talla diana y la edad ósea se encontraba adelantada existiendo correlación positiva entre ambos parámetros.

P1/D2D3-095**HIPOGONADISMO PRIMARIO EN ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X, UNA ASOCIACION A TENER EN CUENTA**

P. Ruiz Ocaña¹, A. Estalella Mendoza², AM Lechuga Sancho², M. Ley Martos², P. Comino Vázquez²

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. UGCI de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ⁽²⁾ Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

La adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD-X) es una enfermedad caracterizada por una desmielinización progresiva del sistema nervioso central y una afectación de la esteroidogénesis suprarrenal a causa del acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) que puede conllevar una insuficiencia de su actividad gluco y mineralocorticoide. En adultos se ha descrito la asociación con distintas formas de hipogonadismo, apenas comunicada en Pediatría.

Caso clínico:

Paciente varón presintomático afecto de Adrenoleucodistrofia ligada al X, diagnosticada a los 4 años, en un estudio de extensión familiar (existían tres casos en la línea materna). Sin sintomatología neurológica ni leucodistrofia en neuroimagen, en terapia con Aceite de Lorenzo, presentó insuficiencia suprarrenal que ha precisado tratamiento sustitutivo gluco y mineralocorticoide desde los 8 años con hidrocortisona a 15-20 mg/m² de sc.

Con 14 años cumplidos aún no presenta caracteres sexuales secundarios, si bien alcanza un volumen testicular de 6 ml bilateral. junto con enlentecimiento progresivo de la velocidad de crecimiento, hasta situarse su talla en -3.17 DE para su edad y sexo, sin que hubiera una dosificación excesiva de corticoides u otra patología orgánica.

En el estudio bioquímico destaca cifras de Testosterona total de 0.03 ng/ml, LH 4.1 U/L, FSH 1.82 U/L con ejes tiroideo y somatotropo dentro de la normalidad, además de ecografía testicular normal, sin evidencia de lesiones.

Con la sospecha clínica de Hipogonadismo Primario en el contexto de su enfermedad, a la edad de 15 años se inicia tratamiento sustitutivo con Cipionato de Testosterona, presentando buena respuesta con aumento de tamaño de pene, presencia de erecciones, aparición de vello axilar y pubiano y otros caracteres secundarios, y recuperación de la velocidad de crecimiento.

Conclusiones:

El hipogonadismo primario debe ser considerado una de las patologías endocrinológicas asociadas a la ALD-X por fallo de la esteroidogénesis testicular, y debemos buscarlo y tratarlo cuando aparezca.

Metabolismo y Nutrición**P1/D2D3-096****VARIACIONES ESTACIONALES DE CALCIDIOL Y PTH EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA SANA Y RESIDENTE EN UNA REGIÓN DEL NORTE DE ESPAÑA (NAVARRA)**

T. Durá Travé, F. Gallinas Victoriano, M. Mendizabal Diez, MJ. Chueca Guindelain, S. Berrade Zubiri, A. González Benavides

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Objetivo.

Analizar las variaciones estacionales de los niveles de calcidiol y PTH a lo largo de un año natural en una población pediátrica sana residente en una región del norte de España (Navarra).

Material y métodos.

Estudio transversal clínico y analítico (calcio, fósforo, calcidiol y hormona paratiroidea) en 413 sujetos (entre 3.1 y 15,4 años) de raza caucásica y estado nutricional normal (IMC entre -2,0 y +1,0 desviaciones estándar), durante el año 2014.

Resultados.

Los niveles de calcidiol eran más bajos en primavera (26,0±6,6 ng/ml) y alcanzaban su máximo nivel en verano (35,3±7,5 ng/ml); siendo de 27,0±6,8 ng/ml y 27,5±7,5 ng/ml en otoño e invierno, respectivamente. Los niveles de PTH eran más bajos en verano (27,1±7,9 pg/ml) y alcanzaban su máximo nivel en otoño (34,7±15,4 pg/ml); siendo de 27,5±16,1 pg/ml y 30,0±16,5 pg/ml en invierno y primavera, respectivamente. Los niveles plasmáticos de calcio y fósforo se mantenían constantes a lo largo del año. Existía una correlación negativa moderada (<0,01) entre calcidiol y PTH (r=-0,336).

Conclusión.

En la población pediátrica sana de Navarra tienen lugar unas variaciones estacionales relativamente asincrónicas de los niveles séricos de calcidiol y PTH que permitirían mantener unos niveles de calcio constantes a lo largo de todo el año, presumiblemente como un fenómeno fisiológico de adaptación a las condiciones climáticas y geográficas que caracterizan a nuestra región.

P1/D2D3-097**PERFIL LIPÍDICO ATEROGÉNICO EN HIJOS DE MADRES CON SOBREPESO U OBESIDAD: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO**

I. Riaño Galán¹, AC. Rodríguez-Dehlí², A. Fernández-Somoano³, D. Valvi⁴, M. Vrijheid⁴, A. Tardón⁵

⁽¹⁾ Hospital San Agustín /Servicio de Pediatría. CIBERESP. Avilés. ⁽²⁾ Hospital San Agustín. Avilés. ⁽³⁾ De-

partamento de Medicina. Universidad de Oviedo. CIBERESP. ⁽⁴⁾ Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL) Barcelona. ⁽⁵⁾ Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. CIBERESP

Introducción:

La alteración en el metabolismo lipoproteico representa el 50% del riesgo atribuible al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Objetivo:

Determinar el perfil lipídico y analizar su asociación con la situación ponderal a los 4 años, y el riesgo asociado a ser hijo de padres con sobrepeso/obesidad (OB).

Material y métodos:

582 madres y sus hijos a los 4 años de dos cohortes INMA (Infancia y Medio Ambiente). Se recogen IMC parental pregestacional, datos sociodemográficos y obstétricos; IMC a los 4 años, clasificándolos según criterios IOTF. Perfil lipídico [colesterol total (CoIT), TG, HDL y LDL] y ratios [Ln(TG/ HDL); LDL/ HDL; CoIT/HDL]. Se consideró perfil lipídico aterogénico tener al menos un ratio en el tercer tercil de nuestra población.

Resultados:

A los 4 años, 12,9% presentaban sobrepeso y 6,4% OB. 20,9% de madres tenían sobrepeso y 9,6% obesidad según criterios de la OMS. 45,5% de padres sobrepeso y 13,9% OB. En 39% la ganancia de peso gestacional (GPG) fue mayor de lo recomendado. La situación ponderal a los 4 años se relaciona con IMC materno, ajustado por GPG; IMC paterno y peso al nacer, pero no con edad gestacional (EG), sexo o lactancia. El riesgo de sobrepeso/OB a los 4 años se multiplica por 1.63 si sus madres tienen sobrepeso/OB, ajustado por IMC paterno, peso al nacer y EG; y por 1,74 si ambos tienen sobrepeso/OB. Hay asociación positiva entre perfil lipídico y situación ponderal a los 4 años. LDL/HDL y CoIT/HDL se relacionan con IMC materno ajustado por GPG. El riesgo de perfil aterogénico a los 4 años se incrementa si sus madres tienen sobrepeso/OB (OR 1,53; IC95% 1,04-2,23); y si ambos padres lo tienen [OR 1,88; IC95% 1,21-2,92].

Conclusiones:

Los niños de 4 años con sobrepeso/OB tienen un perfil lipídico de riesgo mayor que los normopeso. Los hijos de madres obesas tienen mayor riesgo de OB y de perfil aterogénico. Ese riesgo aumenta si ambos padres tienen sobrepeso/OB. Son necesarias estrategias para prevenir la OB en mujeres en edad fértil. Identificar niños en situación de riesgo permitirá una intervención temprana que limite la progresión hacia morbilidad relacionada con OB.

P1/D2D3-098

INDICACIONES PARA REALIZAR MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL DE 24 HORAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBE-SOS

G. Herráiz Gastesi¹, A.M Ascaso Matamala¹, M.P Samper Villagrasa², L.A Moreno Aznar³, M.R Leis Trabazo⁴, C Aguilera García⁵, A. Gil Hernández⁵, M.Gil-Campos⁶, J.M. Garagorri Otero⁷, M. G. Bueno Lozano⁷

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ⁽²⁾ Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. ⁽³⁾ Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza. ⁽⁴⁾ Grupo de Investigación en Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago-USC. ⁽⁵⁾ Departamento de Bioquímica y Biología molecular. Instituto de Nutrición y tecnología. Centro de investigación biomédica. Universidad de Granada. ⁽⁶⁾ Unidad Pediátrica de Investigación y Metabolismo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁽⁷⁾ Servicio de Endocrinología pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción

El descenso nocturno de presión arterial (PA) insuficiente y las cargas de PA en rango patológico son alteraciones precoces de PA presentes en niños y adolescentes obesos. Detectadas mediante Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial 24 horas (MAPA), pasan desapercibidas en consulta. El coste en recursos humanos y materiales que implica la MAPA desaconseja la generalización de su uso.

Objetivos:

conocer la prevalencia de alteraciones precoces de PA en niños y adolescentes obesos con cifras normales de PA en consulta. Correlacionar los valores de PA en consulta con los de MAPA.

Población y métodos

Se midió la PA en consulta a 77 niños y adolescentes obesos (IMC >30 Kg/m²; IOTF 2000) y posteriormente se realizó estudio de 24 horas diferenciando día y noche (MAPA, WatchBP03®). Normotensión en consulta si PA Sistólica (PAS) y/o PA Diastólica (PAD)

Resultados:

El 74% (57) presentaron en consulta cifras normales de PAS y de PAD el 85.7% (66). Entre PAS en consulta normal, el 54.4 % (31) mostró descenso nocturno insuficiente de PAS así como carga sistólica nocturna patológica; presentando cifras de PAS consulta 0.05).

Entre PAD en consulta normal, 54.6 % (36) presentó descenso nocturno insuficiente de PAS; presentando cifras de PAD consulta 0.05). La PAS consulta se

correlacionó con la PAS y PAD (día y noche) y con la carga sistólica (día y noche) ($p < 0.01$). La PAD en consulta se correlacionó con PAS y PAD (día y noche) y carga sistólica y diastólica de día ($P < 0,01$).

Comentarios

En estos pacientes la prevalencia de alteraciones de PA es elevada, sobre todo cuando PA consulta \geq P.50. Podría ser conveniente indicar MAPA 24 horas en niños y adolescentes obesos con antecedentes familiares de hipertensión y cifras de PA en consulta \geq P.50.

P1/D2D3-099

INTERVENCIÓN PRECOZ MULTICOMPONENTE SOBRE NIÑOS Y PADRES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (TALLERES DECOPIN)

I. Porcar Cardona, C. Rodríguez Borjabad, N. Plana Gil, E. Latorre Martínez, V. Cardona Leyda, A. Feliu Rovira, E. Sacristán Salarich

Hospital Sant Joan de Reus

Introducción

El proyecto DECOPIN tiene como objetivo diagnosticar precozmente pacientes con hipercolesterolemia familiar en un ámbito territorial que agrupa ciudades de menos de 200.000 habitantes, mediante un protocolo conjunto entre la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo, el Servicio de Endocrinología Pediátrica y los pediatras de asistencia primaria.

Hasta el momento se han diagnosticado 80 niños afectos de hipercolesterolemia familiar. El tratamiento de primera línea en la mayoría de estos niños son recomendaciones nutricionales y cambios en el estilo de vida, iniciándose tratamiento farmacológico en caso necesario. Los Talleres DECOPIN se diseñaron con el objetivo de promover estos cambios cardiosaludables, educando a los niños y a su entorno familiar mediante juegos y actividades para mejorar su adherencia.

Material y métodos

Se han incluido 50 niños con hipercolesterolemia distribuidos en grupos reducidos según edad (5-7 años y 8-12 años), para facilitar la comprensión y promover la participación.

Se diseñaron 6 talleres educativos impartidos mensualmente, elaborándose para cada uno de ellos una revista que refuerza el aprendizaje del contenido del taller. También se proporciona material educativo mediante una página web y un blog electrónico.

En cada sesión se ha trabajado un aspecto saludable, resumido a continuación:

1. "Cocinar es divertido": Elaborar un plato cardiosaludable dirigido por una cocinera experta en cocina con niños.

2. "A la caza de los alimentos": Juego tipo "trivial" para potenciar conocimientos sobre los alimentos saludables.

3. "Muévete": Promover la actividad física con juegos tradicionales.

4. "El Superdesayuno": Elaborar un desayuno completo cardiosaludable y realizar la lista de la compra.

5. "El viaje de los sentidos": Experimentar con los 5 sentidos y diferentes alimentos para motivarles a probar nuevos productos.

6. "Celebraciones de colores": Taller de cocina con frutas, para mostrar que las celebraciones pueden ser más saludables, sin azúcares refinados.

Conclusiones/Comentarios

La estrategia de integrar un mismo colectivo en talleres multicomponente de carácter lúdico ha permitido trabajar con profundidad hábitos nutricionales y estilos de vida como primer escalón terapéutico de la hipercolesterolemia familiar.

La participación en los talleres DECOPIN ha logrado reunir a más del 60% de los niños diagnosticados de hipercolesterolemia familiar permitiendo además una actuación en cascada sobre el entorno familiar.

P1/D2D3-100

VITAMINA D, OBESIDAD GESTACIONAL Y RIESGO CARDIOMETABÓLICO

C. Armero Bujaldon¹, G. Carreras Badosa¹, A. Prats Puig¹, F. Díaz Roldan¹, J. Bassols Casadevall¹, A. López Bermejo¹, L. Solé Amat², P. Soriano Rodríguez³, V. Campas², L. Ibañez Toda⁴

⁽¹⁾ Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Girona. ⁽²⁾ Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. ⁽³⁾ Fundació Salut Empordà. Figueres. ⁽⁴⁾ Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción:

La vitamina D, clave en el metabolismo fosfocálcico, está cobrando recientemente mayor relevancia por su relación con la respuesta inflamatoria y la prevención del riesgo cardiovascular. No existen estudios en mujeres embarazadas aparentemente sanas.

Objetivo:

Determinar la vitamina D en embarazadas y su relación con el peso corporal (IMC) y parámetros de riesgo cardiovascular: triglicéridos (TG) y proteína C reactiva (PCR).

Material y métodos:

Se midió la vitamina D total y su fracción biodisponible (no unida a su proteína transportadora) en el segundo trimestre de gestación en una cohorte de

310 mujeres embarazadas. Éstas se dividieron en 3 grupos según su ganancia ponderal durante el embarazo (113 con escaso aumento de peso durante la gestación, 113 con aumento correcto de peso y 84 con aumento excesivo de peso). Se excluyeron embarazadas con patología pregestacional o gestacional. Se cuantificaron las concentraciones de TG y PCR.

Resultados:

En la muestra total, las concentraciones de vitamina D se relacionaron de manera indirecta con las concentraciones de TG ($r=-0.192$, $p<0.001$) y de PCR ($r=-0.153$, $p=0.007$), así como en menor grado con el IMC al final de la gestación ($r=-0.126$, $p=0.033$) y de manera directa con la edad materna ($r=0.138$, $p=0.015$). Las asociaciones con los TG y la PCR no existían en mujeres con escaso aumento de peso durante la gestación, eran débiles en aquéllas con aumento correcto y eran intensas ($r=-0.367$, $p=0.001$ y $r=-0.280$, $p=0.010$, respectivamente) en aquéllas con aumento excesivo de peso. Resultados similares fueron observados para la vitamina D biodisponible. En el análisis multivariante en embarazadas con aumento excesivo de peso ($n=84$), la vitamina D circulante se relacionó con los TG ($\beta=-0.436$, $p=0.005$) y la PCR ($\beta=-0.309$, $p=0.036$) independientemente del IMC y edad maternos, la proteína transportadora de vitamina D y la estación del año.

Conclusiones:

Niveles más bajos de Vitamina D se asocian a mayor riesgo cardiovascular en mujeres embarazadas. El aumento excesivo de peso durante la gestación podría agravar las consecuencias metabólicas y cardiovasculares de tener una vitamina D baja durante el embarazo.

P1/D2D3-101

VITAMINA D EN LA PRIMERA INFANCIA EN LA COHORTE INMA-ASTURIAS: CRECIMIENTO Y PERFIL LIPÍDICO

A.C. Rodríguez Dehli¹, I. Riaño-Galán², A. Fernández-Somoano³, I. Olaya Velázquez², A. Tardón³

⁽¹⁾ Hospital San Agustín/Servicio de Pediatría. Avilés

⁽²⁾ Hospital San Agustín. ⁽³⁾ CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y Universidad de Oviedo. Oviedo

Introducción:

Actualmente existe una amplia investigación sobre las acciones extraesqueléticas de la vitamina D. Nuestro objetivo ha sido evaluar si se asocia con la talla y el perfil lipídico ya en la primera infancia en niños sanos.

Material y métodos:

Se han estudiado 283 niños participantes en la co-

horte INMA-Asturias. Se determinó la 25 hidroxivitamina D [25(OH)D3] mediante cromatografía líquida de alta resolución a los 4 años y a las 12 semanas de gestación. Se recogieron valores antropométricos y perfil lipídico [colesterol total (CoIT), TG, HDL y LDL] y cálculo de ratios [ln (TG/ HDL); LDL/HDL; CoIT/HDL].

Resultados:

El 52,3% varones, 94% nacidos a término y la mayoría de origen español (96,5%). El 8,5% de los niños eran obesos y el 13,4% tenían sobrepeso. Ninguno de los niños presentaba raquitismo, ni patología renal ni paratiroidea conocida. Existe correlación entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D3 y la talla a los 4 años ($r_{\text{Pearson}}=0,171$, significación 0,004). Al analizar por sexo, esta relación se mantiene sólo en las niñas ($r_{\text{Pearson}}=0,225$, significación 0,010). La correlación con la 25(OH)D3 durante la gestación (a las 12 semanas) con la talla a los 4 años es menor pero significativa ($r_{\text{Pearson}}=0,103$, significación 0,042). La 25(OH)D3 se relaciona positivamente con el colesterol HDL y negativamente con los ratio ln (TG/ HDL), LDL/HDL y CoIT/HDL en los niños con normopeso (r_{Pearson} 0,180, -0,174, -0,149 y -0,189 respectivamente).

Conclusiones:

La vitamina D, aún en ausencia de raquitismo, está relacionada con la talla en la primera infancia. Menores niveles de 25-OH-Vitamina D están asociados con un perfil lipídico desfavorable en niños sanos ya a los 4 años de edad, contribuyendo a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

P1/D2D3-102

NUEVO ENFOQUE EN EL ABORDAJE DEL SOBREPESO INFANTIL. PROYECTO LISA

F.J. Núñez Rodríguez¹, A Nieves Gil², JL Pérez Fernández², B Oyaga Velaz², O Rotaetxe Vacas², MA Ibañez Estevez², MJ. Pérez Serrano², M. Barrieta Beraza², S. Martínez Gomez², FJ. Martínez Aldecoa², B. Maña Montalvo², E. Marañón Gonzalez³

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Basurto. Servicio de Pediatría-Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ OSI Bilbao-Basurto. Bilbao. ⁽³⁾ Promoción de la salud-Ayuntamiento de Bilbao. Bilbao

Introducción

El sobrepeso/obesidad infantil, es un prevalente problema de salud, con gran repercusión individual (clínica y emocional), social y económica, que se expresa ya en la infancia y se acentúa en la vida adulta.

De origen multifactorial, presenta abordaje complejo poniéndose en general énfasis en el tratamiento dietético.

El proyecto LISA plantea una actuación en el ámbito escolar, educando mediante propuestas simples y fácilmente asumibles por las familias, en los dos aspectos de quizá mayor responsabilidad en la génesis del sobrepeso: el consumo de golosinas y el sedentarismo.

Objetivos

Modificar rutinas de consumo de golosinas y sedentarismo.

Prevenir y tratar el sobrepeso y/o su progresión a obesidad.

Material y métodos

Intervención multiestamental (Pediatría hospitalaria/ Pediatras y DUEs EAP/ Médico promoción de salud del Ayuntamiento/ Docentes de los centros escolares) durante 4 meses, sobre 259 niños de 10 a 12 años de cuatro colegios públicos urbanos, inicialmente, mediante presentaciones audiovisuales interactivas con posterior refuerzo secuencial por parte de los docentes. Se enseña el contenido calórico de las distintas golosinas y el valor de utilizar las escaleras en lugar del ascensor.

Evaluación somatométrica, de hábitos de consumos de golosinas, bebidas dulces y movimiento pre y post intervención.

Tiempo de intervención 4 meses.

Resultados

Parámetros antes vs después de intervención

Niños: Utilizan ascensor: Siempre: 43% / 20,9%.

A veces: 40,6 / 67,4

Consumo golosinas: euros para comprar 1,37/1,07.

Gastan 1,07/0,81 (52% menos, 45,3 % igual)

Compran paquetes 51%/ 30,8%. Compran chicles 16,3%/45,6%. El 61% compran menos golosinas.

Toma agua con las comidas 69,3%/71,6%.

El 58% cuenta la iniciativa a un amigo.

Padres: El niño se mueve más 69%.

Camina más 62%.

Compra menos golosinas 60,9%

Gasta menos en golosinas 62,2%

Selecciona chuches menos calóricos 41,2 %

Toman menos bebidas dulces 60,6%

El 92,1 % consideran útil el proyecto

Perfil somatométrico sin cambios significativos.

Conclusiones

La actuación con propuestas simples y fácilmente entendibles por los niños, puede modificar rutinas que en el tiempo, tienen gran rentabilidad en la prevención del sobrepeso infantil. El realizarlo en el medio escolar facilita la difusión del mensaje y la interacción entre los propios niños.

P1/D2D3-103

HIPOVITAMINOSIS D EN NIÑOS OBESOS Y SU RELACION CON RESISTENCIA INSULINICA Y S. METABOLICO

I.P. Fernández Viseras¹, M.Á. Santos Mata¹, A. Lechuga Sancho², J.P. Novalbos Ruiz², F.J. Macías López¹

⁽¹⁾ Hospital SAS Jerez. ⁽²⁾ Hospital Puerta del Mar

La vitamina D es una hormona pleotrópica, su déficit ha sido relacionado también con manifestaciones extraesqueléticas como insulinoresistencia y enfermedades cardiovasculares.

Objetivo:

Determinar los niveles de Vitamina D en una muestra de pacientes con obesidad infantil y estudiar su relación con el metabolismo hidrocarbonado y con el Síndrome metabólico (S.M.).

Material y Método:

Realizamos un Estudio descriptivo, y transversal en 189 niños de edades entre 5-14 años con IMC>2DS, atendidos en la consulta de Endocrinología Infantil del 1 de Enero de 2012 al 31 de Mayo 2015.

Analizamos datos antropométricos (peso, talla, IMC, Circunferencia abdominal (PA), TA) y determinaciones séricas de 25OHVitD (inmunoanálisis), y parámetros bioquímicos de metabolismo lipídico e hidrocarbonado tras 12 horas de ayuno: HDL, colesterol, TG, insulina, así como Sobrecarga oral a la glucosa. Consideramos niveles adecuados 25OHD a valores >30 ng/dl como Insuficientes =<29 ng/dl, y deficientes =<20 ng/dl. Para el diagnóstico de SM, seguimos los criterios de la IDF. Para el estudio de correlaciones, aplicamos el estadístico de Pearson.

Resultados:

Se incluyeron 189 pacientes (48% eran varones; 33,4% prepúberes), con una media de edad de 11,1 años (IC 9,8-12,5). En la Tabla 1 se resumen sus características metabólicas. Cumplían criterios de SM 36 pacientes (21%).

Encontramos mayor incidencia de déficit e insuficiencia de VitD en los púberes que en los prepúberes (25% y 48% vs. 10% y 26%, respectivamente) $p<0,001$. El iHOMA>2,5 en prepúberes era del 50% y >3 en púberes: 73,4% ($P<0,05$). De los niños con insuficiencia de VitD, vitamina D el 78% de ellos tenían iHOMA>3. y tan solo el 22% HOMA<3 ($P: 0,0001$). De los pacientes con al menos 3 criterios de SM (36/169), tan solo el 15% tenía niveles de 25OH Vitamina D>30. Encontramos una correlación negativa entre iHOMA y 25 OH VitD tanto en prepúberes como en púberes ($P=0,01$)

Conclusiones:

- Nuestros datos apoyan la existencia de una relación inversa entre los niveles de 25 OHVitD y la resistencia insulínica
- Los pacientes con criterios de SM presentan niveles significativamente más bajos de 25 OHVitD

n	189
Sexo	Varones 48%; Mujeres 52%
Edad Media	11,1 (IC 9,8-12,5) años
Perímetro Abdominal(cm)	92,5+/-3cm
IMC	29,6+/-1,6 kg/m2
Per Abd >P90	95%
HDL<40 mg/dl	17%
TG>150 mg/dl	27%
Insulina(mUI/ml)	16,4+/-1,5
HOMA	3,25+/-0,27
ATG	28%
Calcio(mg/dl)	9,8 (+/-0,2)
Fósforo(mg/dl)	4,8 +/-0,11
25OH-VitaminaD	24,2+/-2,8

Tabla 1. Características metabólicas y del metabolismo P/Ca en nuestra muestra.

P1/D2D3-104

EVALUACION DE LOS NIVELES DE VITAMINAS ANTIOXIDANTES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

A. González Vergaz¹, B. García Cuartero², C. García Lacalle¹, R. Sánchez-Dehesa¹, V. Sánchez Escudero¹, M. Fernández Fernández¹

(¹) Hospital Universitario Severo Ochoa. Servicio de Pediatría. Leganés. (²) Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción

Los niveles de vitaminas antioxidantes son un reflejo de múltiples factores entre ellos: la alimentación, los niveles lipídicos, el metabolismo de dichas vitaminas en el hígado y tejido adiposo y la composición corporal, encontrando grandes diferencias según la población estudiada.

Objetivo

Evaluar las concentraciones de vitaminas A y E en niños y adolescentes obesos y su relación con la alimentación y la composición corporal

Material y métodos

Pacientes que acuden a consulta de obesidad. Se analizan: hábitos de alimentación mediante la encuesta de tres días y el test de calidad de dieta mediterránea (cuestionario KIDMED), datos antropométricos, bioquímicos -incluyendo vitaminas A y E (HPLC con detección UV-visible de Chromsystems)- y bioimpedancia (Tanita 308). Análisis estadístico: SPSS (v 19.0).

Resultados

Participan 79 pacientes cuyas características clínicas y bioquímicas están reflejadas en la tabla 1. No encontramos deficiencias de vitamina A (µg/dL), vitamina E (µg/mL) ni vitamina E corregida (vitamina E/colesterol total + triglicéridos), la cual determina-

mos dada la fuerte correlación entre vitamina E y lípidos plasmáticos (p <0.001).

No observamos diferencias en sus concentraciones en relación con el sexo o la presencia o no de esteatosis hepática, pero sí en el caso de la vitamina A con el estadio puberal (p 0.00001).

Los niveles de vitamina A se relacionan positivamente con el índice de masa corporal (p 0.012), con el perímetro abdominal (p 0.01) y con la masa magra (p 0.012), y negativamente con el porcentaje de masa grasa (p 0.030).

Los pacientes prepuberales son más obesos (p 0.028) y el 26.5% tienen cifras marginales de vitamina A (20-30 mcg/dl). Estos niños tienen menor masa magra en la Bioimpedancia (p 0.03) y niveles inferiores de vitamina E (p 0.055).

Sólo el 6,32 % de nuestros pacientes presenta una puntuación de dieta mediterránea de calidad baja.

TABLA 1		Prepuberales (n = 49)	Puberales (n = 30)	Significación Estadística p
Sexo Hombre/Mujer		26/23	11/19	ns
Edad años media y rango		8.16 (2.1-13)	12.49 (9.11-17)	0.001
Desviaciones Estándar del IMC		4.67 (1.48)	3.89 (1.38)	0.023
IMC (kg/m ²)		26.44 (3.9)	29.52 (3.82)	0.03
Ingesta	Energía (Kcal)	1648.18 (631)	1824.9 (7.43)	ns
	Hidratos de carbono (%)	49.27 (9.22)	47.20 (9.799)	
	Grasas (%)	32.38 (8.71)	35.11 (7.28)	
	Proteínas (%)	19.25 (3.65)	17.55 (4.98)	
	Fibra (g)	20.64 (9.30)	20.77 (9.55)	
EnKid	Calidad alta	54.16	51.8	ns
	Calidad media	38.7	44.4	
	Calidad baja	8.16	3.7	
Vitamina E (µg/mL)		10.3 (8.26-15.25)	10.9 (7.55-16.19)	0.492
Vitamina E corregida		4.79 (3.55-6.54)	4.60 (2.8-6.57)	0.3580
Vitamina A (µg/dL)		35 (20-45)	44 (30-61)	0.00001

Conclusiones

- No encontramos deficiencia de vitaminas A ni E ni total ni corregida por lípidos plasmáticos posiblemente por mantener una ingesta adecuada de micronutrientes.

- Los prepuberales con obesidad presentan cifras inferiores de vitamina A y de ellos los que tienen menor masa magra constituyen una población de mayor riesgo metabólico.

P1/D2D3-105

ÍNDICES PRECOCES DE PATOLOGÍA ENDOCRINOMETABÓLICA Y CARDIOVASCULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO

I.S. Alonso Larruscain, JL Ruibal Francisco, Emma Lara Orejas, C. Notario Muñoz

Hospital Infanta Cristina, Parla

Introducción

En los CIR no se conocen bien las adaptaciones a la desnutrición que dan lugar a obesidad, resistencia insulínica, diabetes y mayor riesgo cardiovascular en la edad adulta. La explicación más factible de esta asociación es la hipótesis del crecimiento recuperador. Algunos estudios postulan una mayor influencia del crecimiento recuperador frente al

propio bajo peso al nacimiento en el desarrollo de posterior patología cardiovascular y endocrinometabólica.

Hipótesis

Existen evidencias de la relación entre los CIR y alteraciones y síndrome metabólico en la edad adulta, así como mayor riesgo en los que recuperan rápidamente su peso. Podrían existir alteraciones muy precoces en parámetros clínicos y analíticos que pudieran predecir el desarrollo de complicaciones futuras en CIR con una ganancia de peso excesiva.

Objetivos

El propósito principal ha sido evaluar la existencia de diferencias significativas en variables analíticas (perfil glucémico, graso y hormonal) que pudieran plantearse como marcadores precoces de futura patología endocrinometabólica en los CIR con crecimiento recuperador el primer año.

Pacientes y métodos

Estudio de cohortes prospectivo de niños CIR nacidos en HUIC entre 2012-2013. Se recogieron variables como datos antropométricos, historia perinatal, TA y datos analíticos durante el seguimiento el primer año de vida en consulta de Endocrinología. Se reclutaron 126 niños, comparándose dos grupos: CIR con/sin crecimiento recuperador.

Resultados-discusión

No se encontró correlación directa en la población CIR entre la presencia de complicaciones durante el embarazo, la antropometría materna, el tabaquismo materno y la presencia o ausencia de un crecimiento recuperador. Tampoco las características propias de los niños analizadas ni la lactancia materna parecieron influir en la presencia de un crecimiento recuperador en los CIR.

La única variable analítica en la que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo CIR con crecimiento recuperador fueron los triglicéridos a los 12 meses. Podría proponerse

dicho parámetro como marcador precoz en la población CIR de futura patología endocrinometabólica. No hubo diferencias en el resto de marcadores analíticos analizados.

Conclusiones

Los CIR con recuperador el primer año de vida no parecen tener otros datos precoces de futura patología endocrinometabólica salvo la cifra de triglicéridos.

P1/D2D3-106

HIPOVITAMINOSIS D EN LA EDAD PEDIÁTRICA: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona
F. Gallinas Victoriano, T. Durá Travé, S. Berrade Zubiri, M. Mendizabal Díez, MJ, Chueca Guindulain, I. Vaquero Iñigo

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Objetivo:

Analizar la prevalencia de hipovitaminosis D (insuficiencia y deficiencia) en la edad pediátrica y sus factores asociados.

Material y métodos:

Estudio transversal clínico y analítico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calcidiol y hormona paratiroidea) en 602 sujetos (entre 2,0 y 17,0 años) de raza caucásica: 299 prepuberales (120 varones y 179 mujeres) y 303 puberales (142 varones y 161 mujeres), durante el año 2014. Para definir la hipovitaminosis D se han aplicado los criterios de la US Endocrine Society: (a) deficiencia de vitamina D si calcidiol <20 ng/mL; (b) insuficiencia de vitamina D si calcidiol entre 20 y 29 ng/mL; (c) suficiencia de vitamina D si calcidiol ≥30 ng/mL.

Resultados:

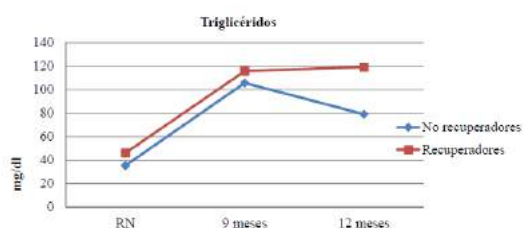
La prevalencia de hipovitaminosis D en la totalidad de la muestra era del 60,4% (insuficiencia: 44,6% y deficiencia: 15,8%). El análisis multivariante mostraba que las variables asociadas significativamente con la hipovitaminosis D eran el sexo femenino (OR: 1,61, CI 95%: 1,61-2,32), la edad puberal (OR: 1,76, CI 95%: 1,21-2,55), las estaciones de otoño (9,47, CI 95%: 4,79-18,69), invierno (8,83, CI 95%: 4,46-17,51) y primavera (13,23, CI 95%: 6,37-27,50), la obesidad severa (OR: 4,44, CI 95%: 1,92-10,3) y el entorno urbano (1,57, CI 95%: 1,13-2,21).

Conclusión:

En la población pediátrica existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D, siendo el sexo femenino, la edad puberal, la época del año comprendida entre el otoño, invierno y primavera, la obesidad severa y la residencia en un entorno urbano los factores asociados a la hipovitaminosis D.

ÍNDICES PRECOCES ENDOCRINOMETABÓLICOS EN LOS CIR

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Triglicéridos al nacimiento (mg/dl)	35,38 (18,05)	46,11 (24,59)	0,16
Triglicéridos 9 meses (mg/dl)	105,85 (86,37)	115,87 (77,09)	0,71
Triglicéridos 12 meses (mg/dl)	79,11 (21,54)	119,31 (70,20)	0,03



P1/D2D3-107

RELACION ENTRE OBESIDAD Y TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCION E HIPERACTIVIDAD: PREVALENCIA DE TDHA EN UNA MUESTRA DE ESCOLARES OBESOS

O. Perez Rodriguez, C. Aranda Cazon, A Pelaz Antolin, D Lopez de Lara

Hospital Clinico San Carlos Madrid

Introducción:

Tanto la obesidad como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) son enfermedades de alta prevalencia en la infancia. Su asociación se refleja en la literatura con resultados dispares. Nuestro objetivo de estudio es averiguar la prevalencia de TDHA en un grupo de niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad, el subtipo de TDHA que presentan y la posible asociación con algún dato analítico y/o ecográfico.

Material/métodos:

Reclutamiento de pacientes entre 6y18 años con sobrepeso/obesidad revisados en endocrinología pediátrica entre marzo2015 y enero2016. Clasificados según IMC como sobrepeso cuando IMC>1DS, obesidad grado I con IMC>2DS, grado II si IMC>3DS y grado III si IMC>4DS, tomando como referencia las UDS definidas por Carrascosa y cols (Estudio Español Crecimiento2010). Previo consentimiento informado se sometieron a escala de evaluación ADHD-Rating Scale-IV, test basado en criterios DSM-IV para TDHA. Se registraron exceso de kg para peso ideal, perímetros (cintura, cadera), TA, perfil lipídico, insulina, HOMA y ecografía abdominal.

Resultados:

Se estudiaron 77 pacientes (40 mujeres, 37 varones), edad media 12.83 años. 17 tenían sobrepeso, 27 obesidad grado-I, 15 obesidad grado-II y 18 grado-III. Del total de 77 pacientes, 44 (57.1%) fueron diagnosticados de TDAH: 22 predominio inatento (45.4% afectos de sobrepeso, 27.2% obesidad grado I, 9% grado II y 18.1% grado III), 6 predominio hiperactividad-impulsividad (16.6% con sobrepeso, 50% con obesidad grado I, y 33.3% con grado III) y 16 tipo combinado (18.7% con sobrepeso, 43.7% con obesidad grado I, 18.7% con grado II y 18.7% con grado III).

Conclusiones:

En nuestra muestra, la prevalencia de TDAH en escolares con sobrepeso/obesidad es 57.1%, claramente superior a la encontrada en la población general escolar que según la bibliografía es 5-10%. El TDHA más frecuentemente detectado en la muestra fue del subtipo predominio de inatención (50%); el menos encontrado fue del subtipo hiperactividad-impulsividad (13.6%). En el 36.3% el trastorno por TDHA fue tipo combinado.

Aunque el mecanismo neurobiológico que explica la asociación obesidad/TDHA se desconoce íntimamente, la normalización del peso podría ser un componente más a abordar en el tratamiento del niño con TDHA.

P1/D2D3-108

MEJORA EN LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRANEA EN NIÑOS CON RIESGO CARDIOMETABÓLICO TRAS UNA INTERVENCIÓN INTEGRAL

L. Morell Azanza¹, A. Ochotorena Elicegui², N. Martín Calvo³, M. Chueca⁴, A. Martí del Moral⁴, C. Azcona San Julián², (GRUPO GENOI) A. Catalán Lambán⁶, A. Barbadillo San Miguel⁷, U. Flores Erro⁸, T. Hernández Lagunas⁷, P. Díaz Tejero⁹, C. Arregui¹⁰, S. Berrade Zubiri¹¹, T. Durá Travé¹¹

⁽¹⁾ Dpto. Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA. Pamplona. ⁽³⁾ Dpto. Medicina preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. IdiSNA. Pamplona. ⁽⁴⁾ Complejo Hospitalario de Navarra. IdiSNA. Pamplona. ⁽⁵⁾ Dpto. Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra IdiSNA. Pamplona. ⁽⁶⁾ Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ⁽⁷⁾ C.S. Chantrea. Pamplona. ⁽⁸⁾ C.S. Ermitagaña. Pamplona. ⁽⁹⁾ C.S. Barañain. Pamplona. ⁽¹⁰⁾ C.S. Pamplona. ⁽¹¹⁾ Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Introducción:

los hábitos dietéticos de la población en los países mediterráneos han cambiado notablemente en las últimas décadas. La dieta mediterránea (DM) se asocia con menor prevalencia de enfermedad cardiometabólica.

Objetivo:

evaluar la adherencia a la DM en niños con obesidad central al inicio y tras una intervención integral.

Material y métodos:

niños y adolescentes de 7 a 17 años diagnosticados de obesidad central (perímetro de la cintura superior al percentil 90) reclutados en un ensayo de campo aleatorizado de 8 semanas de duración. Los participantes se dividieron en dos grupos: grupo control (n = 11) y grupo de intervención (n=38). Al grupo control se le aconsejó seguir una dieta basada en las recomendaciones de la pirámide alimentaria (SENC, 2007) y al grupo de intervención se le suministró una dieta con restricción calórica moderada. Ambos grupos fueron instruidos para aumentar en 200 min. semanales su actividad física moderada-vigorosa. El seguimiento de los pacientes fue realizado por un equipo multidisciplinar

(pediatra-endocrino, dietistas-nutricionistas, enfermeras y psicopedagogos). La adherencia a la DM se evaluó a través del índice KIDMED (estudio en-KID, 2000).

Resultados:

cuarenta y nueve niños (edad media 10,75 años, DE: 2,25; 65 % mujeres) fueron tratados de enero a diciembre de 2015. La necesidad de mejorar el patrón alimentario se observó desde el inicio en ambos grupos (KIDMED= 6,18). Tras 8 semanas de tratamiento se observó una mejora ($p<0,001$) en el 89% de los pacientes del grupo intervención, que alcanzó una mejora en la calidad de la dieta (KIDMED=8,81). Esto no fue observado en el grupo control. Se encontró una asociación negativa entre el cambio del z-IMC y el cambio en el KIDMED ($r=-0,254$, $p=0,077$). En concreto el grupo intervención mejoró los siguientes hábitos de la dieta: consumo de dos piezas de fruta al día ($p<0,001$), tomar verduras frescas todos los días ($p=0,003$), consumo de pescado entre 2 y 3 veces a la semana ($p<0,001$), desayunar todos los días ($p=0,012$) y desayunar un cereal o derivado ($p=0,003$).

Conclusiones: este estudio muestra que la intervención nutricional realizada en el grupo intervención logra una mejora en la adhesión al patrón de DM

P1/D2D3-109

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y SEDENTARISMO EN NIÑOS AFECTOS DE OBESIDAD CENTRAL EN UN ENSAYO DE CAMPO ALEATORIZADO

A. Ochotorena Elicegui¹, L. Morell Azanza², A. Catalán Lambán¹, A. Díaz de Rada³, A. Navedo de las Heras¹, C. Azcona San Julián¹, (GRUPO GENOI) A. Martí del Mora², A. Barbadillo San Miguel⁴, U. Flores Erro⁽⁹⁾, T. Hernández Lagunas⁴, P. Díaz Tejeiro⁶, C. Arregui⁷, S. Berrade Zubir⁸, T. Durá Travé⁸

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Centro asociado a IdiSNA. Pamplona. ⁽²⁾ Dpto. Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁽³⁾ Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁽⁴⁾ C.S. Chantrea. Pamplona. ⁽⁵⁾ C.S. Ermitagaña. Pamplona. ⁽⁶⁾ C.S. Barañain. Pamplona. ⁽⁷⁾ C.S. Pamplona. ⁽⁸⁾ Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Introducción:

la actividad física (AF) es fundamental en la prevención y tratamiento de la obesidad y sus complicaciones cardiometabólicas. El sedentarismo contribuye a aumentar el riesgo de esta enfermedad crónica. La OMS recomienda realizar 60 min./día de AF moderada-vigorosa (AFMV) en niños sanos.

Objetivo:

evaluar la AF y el sedentarismo mediante acelerometría y cuestionarios validados, en niños con riesgo cardiometabólico antes y después de una intervención multidisciplinar.

Material y métodos:

pacientes de 7-17 años diagnosticados de obesidad central (perímetro cintura (PC) $>p90$) reclutados en un ensayo de campo aleatorizado durante 8 semanas. Los participantes se dividieron en dos grupos: grupo control tratado mediante recomendaciones de la pirámide alimentaria (SENC 2007); grupo intervención con restricción calórica moderada según el z-IMC y guías de menús semanales. Ambos fueron instruidos para aumentar su AFMV en 200 min./semana. El cumplimiento de las pautas de AF fue evaluado mediante acelerometría (wActisleep-BT, programa Actilife6) y cuestionario IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Para el análisis estadístico se utilizó STATA 12.0.

Resultados:

fueron incluidos 45 pacientes (edad media: 10,84 años, DE: 2,18, 69 % mujeres). La AF reflejada por acelerometría e IPAQ, fue similar en ambos grupos al inicio y a las 8 semanas de tratamiento. Se observó un aumento no estadísticamente significativo de la AFMV de 44,99 a 46,15 min./día. El tiempo de sedentarismo basal se asoció con los siguientes parámetros: acantosis ($r=0,230$; $p=0,003$), PC ($r=0,286$; $p=0,030$), z-IMC ($r=0,172$; $p=0,013$) e índice cintura-altura (ICA) ($r=0,180$; $p=0,009$). El aumento de la AF medida en METs se asoció con el descenso del PC ($r=0,163$; $p=0,016$) y del ICA ($r=0,122$; $p=0,042$).

Conclusiones:

los pacientes estudiados realizan AFMV inferior a la recomendada por la OMS tanto inicialmente como al final del tratamiento. Las pautas indicadas no lograron una mejora significativa de la AFMV pero sí una disminución del sedentarismo. Los pacientes más sedentarios presentan obesidad más severa y manifestaciones clínicas de resistencia a la insulina (RI). Los sujetos que aumentan su AF mejoran los parámetros de RI.

P1/D2D3-110

¿ES SUFICIENTE UNA INTERVENCIÓN INTEGRAL PARA MODIFICAR LA CALIDAD DEL SUEÑO EN PACIENTES CON OBESIDAD CENTRAL?

A. Ochotorena Elicegui¹, A. Catalán Lambán¹, A. Navedo de las Heras¹, L. Morell Azanza², A. Martí del Mora², C. Azcona San Julián¹, (GRUPO GENOI) M. Chueca Guindulain³, A. Barbadillo San Miguel⁴, U. Flores Erro⁵, T. Hernández Lagunas⁴, P. Díaz Tejeiro⁶, C. Arregui⁷, S. Berrade Zubir⁸, T. Durá Travé⁸

(¹) Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Centro asociado a IdiSNA. Pamplona. (²) Dpto. Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona.. (³) Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. (⁴) C.S. Chantrea. Pamplona. (⁵) C.S. Ermitagaña. Pamplona. (⁶) C.S. Barañain. Pamplona. (⁷) C.S. Pamplona

Introducción:

la obesidad y sus complicaciones perjudican la calidad del sueño de la población pediátrica. En los estudios realizados se desconoce con certeza si una intervención nutricional puede mejorar la calidad del sueño.

Objetivo:

evaluar las características del sueño mediante acelerometría en niños y adolescentes con obesidad central antes y después de una intervención multidisciplinar.

Material y métodos:

pacientes de 7-17 años diagnosticados de obesidad central (perímetro cintura >p90), reclutados en un ensayo aleatorizado de campo, durante 8 semanas. Los participantes se dividieron en dos grupos: grupo control e intervención, tratados con recomendaciones de la pirámide alimentaria (SENC, 2007) y restricción calórica respectivamente. Ambos grupos fueron instruidos para aumentar en 200 minutos semanales su actividad física moderada-vigorosa. Las características del sueño se evaluaron al inicio y al final mediante acelerometría (wActisleep-BT, programa Actilife6). Para el análisis estadístico se utilizó STATA 12.0. Los parámetros de sueño analizados fueron: eficiencia (E) expresada en porcentaje y número de despertares (ND) en valor numérico; latencia (L), tiempo total en cama (TTC), tiempo total de sueño (TTS), y duración de cada despertar (DD) expresados en minutos. Los datos fueron presentados en: diferencia de medias (T de Student y U Mann Whitney) entre los datos iniciales y finales y desviación estándar.

Resultados:

48 niños (edad media 10,91 años; DE 2,06; 54,83% mujeres) se trataron de enero a diciembre de 2015 (grupo control, n = 13 y grupo intervención, n = 35). La pérdida media de peso fue de 2.18 kg (DE: 0,32; p< 0,05). Todos los parámetros de sueño analizados fueron similares en ambos grupos. Tras las 8 semanas de tratamiento se observó una mejora de los siguientes parámetros: L (-0,38; DE: 1,83; p=0,66), TTC (12,25; DE: 62,17; p=0,32), TTS (11,74; DE: 58,60; p=0,39), y DD (-0,37; DE: 3,24; p=0,40). Sin embargo observamos leve empeoramiento de la E (-0,10; DE: 3,79; p=0,39) y ND (0,48; DE: 4,05; p=0,39).

Conclusiones:

la intervención integral aplicada podría mejorar la calidad del sueño de estos pacientes a largo plazo. Para confirmar la evidencia de esta intervención sería conveniente reclutar mayor número de individuos y aumentar el periodo de seguimiento.

P1/D2D3-111

LOS NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL PRESENTAN ALTERACIONES CARDIOVASCULARES DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

G. Sebastiani Sebastiani¹, S. Pie Raventos², M. Diaz Silva¹, F. Roses Noguer², L. Ibañez Toda¹

(¹) Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona. (²) Hospital Valle De Hebron. Barcelona

Introducción

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) que realizan un crecimiento recuperador rápido y marcado pueden desarrollar alteraciones cardiovasculares, resistencia a la insulina, aumento de la adiposidad central y del grosor de la íntima aórtica (aIMT) y carotídea (cIMT) durante la primera infancia. Sin embargo, poco se conoce sobre la precocidad de las alteraciones cardiovasculares.

Objetivos

Comparar la composición corporal (DXA), los parámetros endocrino-metabólicos, la grasa abdominal (subcutánea, visceral, pre-peritoneal) por ecografía, la aIMT, la cIMT y la función cardíaca (ecocardiografía) entre PEG y lactantes de peso adecuado para la edad gestacional (AEG) durante el primer año de vida.

Sujetos y métodos

Se compararon 27 AEG vs 14 PEG, de gestaciones a término no complicadas. De éstos, se descartaron 3 PEG sin catch-up. Se cuantificó longitudinalmente (0, 4 y 12 meses): glucosa, insulina, IGF-I composición corporal (DXA); y transversalmente (12 meses): cIMT, aIMT, grasa abdominal; dimensiones cardíacas, y función sistólica y diastólica.

Resultados

Los recién nacidos PEG presentaron menor IGF-1 en sangre de cordón, menos masa magra y menos masa grasa que los AEG; a los 4 meses, los PEG tenían concentraciones más altas de IGF-1; y a los 12 meses menos masa magra que los AEG.

A los 12 meses los PEG presentaron mayor grosor de la cIMT (p=0,002), y tensión arterial sistólica y diastólica más altas (p<0,04) vs los AEG. Además, aunque los valores del tamaño del ventrículo izquierdo (VI) fueron ligeramente menores en los

PEG (24,7 vs 26,3 mm en los AEG; $p=0,4$), éstos tendieron a tener mas grosor del tabique interventricular del VI (6,6 vs 5,8 en AEG; $p=0,4$) en sístole así como valores de las ondas A y E en la válvula tricúspide más aumentados ($p<0,003$), sugestivos de alteración diastólica.

Conclusiones

A los 12 meses los PEG presentan una composición corporal más desfavorable, mayor grosor de la cIMT, mayor tensión arterial, así como alteración en el llenado ventricular derecho, que sugiere la existencia de una alteración diastólica.

P1/D2D3-112

HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA EN LA INFANCIA

A. Torralbo Carmona, Ana Gómez Gila

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción.

Las dislipemias primarias son entidades poco frecuentes en la infancia. La hipertrigliceridemia muy severa se define como una elevación de Triglicéridos (TG) por encima de 2000 mg/dl, teniendo un riesgo elevado de pancreatitis aguda.

Objetivos.

Conocer un caso de dislipemia primaria severa y su manejo para disminuir el riesgo asociado y evitar sus complicaciones asociadas.

Material y métodos.

Analizar el caso clínico de una niña de 6 meses con alteración lipídica a través de la Historia Clínica digital.

Caso clínico.

Lactante de 6 meses sin antecedentes previos de interés que en estudio por vómitos cíclicos y sospecha de IPLV, se le realiza la siguiente determinación analítica (Colesterol total 320 mg/dl, HDL 20 mg/dl, TG 580 mg/dl). Entre los antecedentes familiares existe consanguinidad, hiperlipemia y factores de riesgo cardiovascular.

Alimentada mediante fórmula hidrolizada e introducción de la alimentación complementaria sin problemas. En varios controles analíticos posteriores se detectan cifras de TG de hasta 3511 mg/dl con cifras de colesterol total entre 95-340 mg/dl. A pesar de que la niña se encontraba asintomática, ante el riesgo de pancreatitis aguda, se decide ingreso hospitalario con dieta absoluta durante 48 horas y sueroterapia intravenosa. Las cifras de TG se reducen drásticamente, presentando una leve elevación de transaminasas con amilasemia normal. Posteriormente, se adapta su dieta habitual con

restricción de grasas del 22.5% y se cambia la leche hidrolizada por una fórmula con triglicéridos de cadena media, que junto con el ejercicio físico ha conseguido mantener los niveles de TG en rango moderado (200-999 mg/dl).

Se realiza estudio diagnóstico ampliado, detectando niveles bajos de Apolipoproteína A y B, ecografía abdominal sin hallazgos y fondo de ojo normal. Ante la sospecha de déficit de lipoproteína lipasa (LPL), se solicita estudio genético, que está pendiente de resultado definitivo.

Conclusiones.

A pesar de que las dislipemias son un factor de riesgo cardiovascular importante, los pacientes se encuentran con frecuencia asintomáticos, resultando difícil la adherencia al tratamiento. Además, en pediatría el manejo de la enfermedad resulta complejo por las trasgresiones dietéticas y las limitaciones de los fármacos como los fibratos o las estatinas.

P1/D2D3-113

¿ES REVERSIBLE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON OBESIDAD?

R. Sánchez-Dehesa Sáez¹, A. Tabares González¹, A. González Vergaz¹, B. Borrell Martínez¹, S. Fernández Fernández¹, B. García Cuartero²

⁽¹⁾ Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid). ⁽²⁾ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción:

En los últimos años, observamos un incremento de esteatosis hepática (EH) en la edad pediátrica de forma paralela al aumento de obesidad, en probable relación a la inflamación, fibrosis y ocasional cirrosis secundaria al acúmulo de grasa hepática. En estos pacientes encontramos además alteraciones metabólicas que podrían aumentar el riesgo cardiovascular.

Objetivo:

Estudiar en pacientes obesos con esteatosis hepática las alteraciones metabólicas asociadas y su evolución.

Material y métodos:

Estudio prospectivo de pacientes obesos con esteatosis hepática (diagnóstico ecográfico). Analizamos las características clínicas y metabólicas (obesidad abdominal, hipertensión arterial, perfil lipídico, glucemia basal y tras sobrecarga, insulino-resistencia: HOMA, QUICKI), en el momento basal y a los 15 meses tras la intervención terapéutica. Durante el seguimiento se realizó ecografía abdominal y bioimpedanciometría. Análisis estadístico SPSS v. 19.0.

Resultados:

47 pacientes obesos, 59.6 % varones, con edad media 11.72 años \pm 2.38, siendo el 64.7% puberales. Las características clínicas y analíticas se reflejan en la tabla 1. Un paciente con infiltración grasa pancreática.

El 47.4% presentan hipertensión arterial y el 55.8% intolerancia a la glucosa. Observamos una correlación significativa entre IMC (DE) y % masa grasa en bioimpedancia ($p < 0.01$) y ALT elevada ($p < 0.05$); así como, entre niveles de insulina basales y SOG patológica ($p < 0.05$).

Todos los pacientes presentan cifras de insulina y HOMA por encima de nuestros valores de referencia y valores de vitaminas A y E normales.

Tras intervención terapéutica encontramos una reducción de 1,03 (DE) del IMC a los 15 meses de seguimiento ($p < 0.01$).

Desaparece la EH en 6 pacientes, reduciendo en todos ellos el IMC, IMC (DE), el % masa grasa en bioimpedanciometría y la TA. Se observa además elevación de colesterol-HDL y el % masa magra.

Conclusiones:

En nuestros pacientes con obesidad y esteatosis hepática encontramos mejoría estadísticamente significativa de los parámetros clínicos y analíticos mencionados tras la intervención terapéutica.

Sin embargo, esta mejoría en la evolución de nuestros pacientes parece no ser suficiente para la desaparición de la esteatosis hepática ecográfica.

Un seguimiento a largo plazo es necesario para comprobar la evolución.

TABLA 1: Características clínicas y analíticas	Basal (n=47)	15 meses tras intervención (n=32)
Prepuberales/ Puberales	12/22	8/26
Acantosis %	51.1	45.5
IMC (DE)	4.49 \pm 1.52	3.46 \pm 0.34
Perimetro abdominal (cm)	91.51 \pm 4.13	89.79 \pm 9.95
Glucosa basal (mg/dl)	94.28 \pm 8.5	94.24 \pm 7.66
Glucosa tras sobrecarga oral (mg/dl)	111.36 \pm 19.7	107.5 \pm 25.06
TG (mg/dl)	94.11 \pm 61.4	92 \pm 54.45
ALT (U/L)	34.6 \pm 15.6	30.35 \pm 15.53
Hipertransaminasemia combinada %	60.5	44
HDL (mg/dl)	47.84 \pm 12.05	50.17 \pm 12.76
Insulina (mcU/ml)	26.58 \pm 27	23.30 \pm 14.06
HOMA	5.48 \pm 6.27	5.10 \pm 3.26

P1/D2D3-114

PERFIL ANTROPOMÉTRICO, METABÓLICO E INFLAMATORIO EN NIÑOS PREPUPERALES CON ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD O CRECIMIENTO EXTRAUTERINO RETRASADO

M. Gil Campos¹, K Flores Rojas², MD Ordoñez Díaz³, MC Muñoz Villanueva⁴, JL Perez Navero⁵, J Olza Meneses⁶

⁽¹⁾ Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. CIBEROBN. ⁽²⁾ Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. IMIBIC. Córdoba. ⁽³⁾ Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁽⁴⁾ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC). Córdoba. ⁽⁵⁾ Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba. ⁽⁶⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de alimentos. Universidad de Granada. CIBEROBN. Granada

Introducción:

Crecimiento extrauterino retrasado (CER) se define como un déficit nutricional severo (Material y métodos/Objetivo: El objetivo fue estudiar variables de riesgo metabólico que pudieran estar alteradas en un grupo de niños con antecedentes de CER. Se seleccionaron 38 niños con antecedentes de CER, 36 niños que habían sido prematuros (Prem), pero sin antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino ni CER, y 123 niños sanos nacidos a término (grupo control); todos en estadio prepuberal.

Se evaluaron parámetros antropométricos, tensión arterial y parámetros bioquímicos generales. Se analizaron niveles plasmáticos de interleuquinas 6 (IL-6), 8 (IL-8), 1-beta (IL-1 β), proteína C reactiva (PCR), factor de crecimiento hepatocitario (HGF), factor quimioatractivo de los macrófagos tipo 1 (MCP1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e inhibidor del factor activador del plasminógeno 1 (PAI1t), y adipoquinas (leptina, resistina y adiponectina).

Resultados:

Se observó retraso ponderal y estatural en un 12.5% y 21,9% respectivamente en el grupo CER, respecto al grupo Prem en el que sólo se observó en un 2.8% para las dos variables. El grupo Prem mostró valores intermedios de peso, talla e IMC así como de tensión arterial, respecto al grupo CER (con valores de peso y talla inferiores y de TA más elevado), y el grupo control.

En el análisis de parámetros bioquímicos, el grupo Prem presentó los valores plasmáticos más bajos de HDL-col y de insulina respecto a los dos otros grupos ($P < 0.05$), destacando el grupo control con los valores más bajos. En ningún caso se observaron valores patológicos. Prem presentó los mayores valores de PCR, IL-1 β , IL-6 e IL-8 ($P < 0.05$).

El grupo CER mostró mayores valores de HGF, MCP-1, TNF- α , leptina y niveles más bajos de adiponectina ($P < 0.001$) que el resto de grupos.

Conclusión:

Los niños prepúberes con antecedentes de CER presentan un patrón diferencial de citoquinas y adi-

poquinas que podría estar relacionado con una re-programación temprana en el tejido adiposo.

P1/D2D3-115

RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ADIPOSIDAD DE LOS PADRES Y EL DE SUS DESCENDIENTES

M.R. Leis Trabazo¹, R. Vázquez Cobela¹, J.J. Bedoya Carpena¹, C. Aguilera García², M. Gil Campos³, G. Bueno Lozano⁴, L. Moreno Aznar⁵, A. Gil Hernández⁶, R. Tojo Sierra⁷

⁽¹⁾ Unidad de Nutrición y metabolismo Pediátrico. Dpto. pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. ⁽²⁾ Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II. Inst. de Nutrición. Universidad de Granada ⁽³⁾ Unidad de Investigación Pediátrica y Metabolismo, Hospital Reina Sofía. ⁽⁴⁾ Dpto. de Pediatría, Hospital Lozano Blesa. ⁽⁵⁾ Dpto. de Salud Pública, Universidad de Zaragoza. ⁽⁶⁾ Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II. Inst. de Nutrición. Universidad de Granada. ⁽⁷⁾ Unidad de Nutrición y metabolismo Pediátrico. Dpto. pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago.

Introducción y objetivo:

Estudios recientes ponen en evidencia la estrecha relación existente entre la obesidad de los padres y la de sus hijos. Ante la alta prevalencia de la obesidad infanto-juvenil en España, nos parece de interés identificar grupos de riesgo de desarrollo de la misma, con el fin de establecer estrategias de prevención. Por ello, estudiamos la influencia y/o relación del grado de adiposidad de los padres con el de sus descendientes.

Material y métodos:

895 niños y adolescentes (47% varones y 53% mujeres) de 3 a 18 años ($10,25 \pm 2,67$ años), que acuden a las consultas de nutrición pediátrica de 3 Hospitales Españoles. Se recoge el dato de peso, talla e IMC del padre y madre. Y en los hijos se realiza la medición del peso, de la talla y se calcula el índice de masa corporal (IMC). La muestra de padres y de niños se estratifica según IMC, para adultos IMC ≥ 25 sobrepeso y ≥ 30 obesidad y en los niños, según el estándar de Cole 2000. Análisis estadístico SPSS19.

Resultados:

El 44,8% de los niños de la muestra presentan obesidad y el 24,7% sobrepeso. El 80,8% de los padres y el 59,2% de las madres presentan exceso de peso. El peso tanto del padre como de la madre es significativamente superior cuando sus hijos tienen obesidad, frente a si tienen sobrepeso o normopeso (Padre: $82,1 \pm 11,8 \text{ kg/m}^2$ vs $86,7 \pm 13,8 \text{ kg/m}^2$ vs $90,2 \pm 16,4 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,0001$) (Madre: $65,9 \pm 13,9 \text{ kg/m}^2$ vs $69,4 \pm 13,5 \text{ kg/m}^2$ vs $76,6 \pm 17,8 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,0001$). Además, el porcentaje de padres con

obesidad es superior en el grupo de niños con obesidad, frente al de sobrepeso y normopeso (44,6% vs 40,4% vs 15% $p < 0,0001$), igualmente que el porcentaje de madres obesas (37,2% vs 32,5% vs 30,2%, $p < 0,0001$).

Conclusiones:

Tanto el padre como la madre de los niños con obesidad presentan un peso y un IMC significativamente superior. Los padres obesos y las madres obesas, tienen un porcentaje más elevado de hijos con sobrepeso y/u obesidad. Estos resultados son de gran interés para identificar poblaciones de riesgo de obesidad y poder establecer estrategias eficaces en la prevención e intervención de la obesidad infantil.

P1/D2D3-116

CARACTERÍSTICAS DE UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD O SOBREPESO: NIVELES DE VITAMINA D, INSULINORRESISTENCIA Y PERFIL LIPÍDICO

C. Naranjo González, L. Bertholt Zuber, C. Freijo Martín, J. Perez Gordon, S. Pozas Mariscal, C. Luzziaga Tomás

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Objetivos:

Describir las características de un grupo de pacientes con obesidad/sobrepeso remitidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica; y determinar sus niveles de 25-OH-Vitamina D, perfil lipídico, insulina e insulinorresistencia.

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con obesidad o sobrepeso remitidos a Endocrinología Pediátrica, revisando historias clínicas y analíticas realizadas. Análisis estadístico con el programa SPSS v20.

Resultados:

N=31 (32,3% varones/67,7% mujeres). Edad cronológica media $11 \pm 2,6$ años (5-17 años). Pubertad: 39% estadio Tanner I, 29% II, 6% III, 3% IV, 23% V. Antecedentes familiares de obesidad: 39% padre, 4% madre, 25% ambos progenitores, 32% ninguno. Antecedentes obstétricos: 0% CIR, 9% (3) macrosómicos, 6% (2) diabetes gestacional. Lactancia materna: 81,5% (media $5,18 \pm 4,77$ meses; intervalo 0-15 meses).

Antecedentes personales:

17% asmáticos en tratamiento con corticoides inhalados, 13% adenoidectomizados/amigdalectomizados, 7% patología tiroidea, 7% hematológicos, 3% trastorno de ansiedad.

Actividad física: 28% no practican deporte, 24%

ocasional, 36% 1-3 días/semana, 12% 4 o más días/semana.

Exploración física primera visita: Relación Peso/talla 144,32±21,36%, SDS IMC 2,85±1,37.

Niveles 25-OH-Vitamina D: 23,32±7,6 ng/ml (12-39), déficit (<20 ng/ml) 36%. HOMA: 3,82±2,91 (0,82-15,3); Insulinorresistencia (HOMA >3) 50%. Perfil lipídico: Colesterol total 161,03±31,46 mg/dl (91-226), Triglicéridos 100,61±54,98 mg/dl (37-299), HDL-C 48,38±9,45 mg/dl (30-73), LDL-C 92,48±28,48 mg/dl (35-154).

Tratamiento: 73% dieta y ejercicio, 17% Metformina asociada, 10% otros. Mejoría clínica: Peso/talla mínimo 138,11±18,6% (106,5-175,5), SDS IMC mínimo 2,44±1,17 (0,54-1,17). Disminución de relación peso/talla 9,77±6,08% (0,45-22,43).

Encontramos correlación significativa ($p<0,05$) entre:

- Mayor SDS IMC y mayor relación peso/talla se relacionan con presentar déficit de Vitamina D, insulinorresistencia y menores niveles de HDL-C.

- Mayores niveles de insulina y HOMA se relacionan con menor HDL-C y mayor nivel de Triglicéridos.

- Tener antecedentes familiares de obesidad se relaciona con mayor grado de obesidad (mayor SDS IMC).

Conclusiones:

- El 68% de los pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad tienen antecedentes familiares de obesidad, asociándose con mayor grado de obesidad.

- El 52% de los pacientes no practican deporte o solo ocasionalmente.

- Los pacientes pediátricos con obesidad o sobrepeso tienen mayor riesgo metabólico; presentando a mayor grado de sobrepeso/obesidad mayor insulinorresistencia, déficit de vitamina D y menores niveles de colesterol HDL-C.

P1/D2D3-117

PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES CON UN ESTADO NUTRICIONAL NORMAL

T. Durá Travé, F. Gallinas Victoriano, M.J. Chueca Guindulain, S. Berrade Zubiri, M. Mendizabal Diez, C. Andrés Sesma

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Objetivo:

Analizar la prevalencia de hipovitaminosis D a lo largo de un año natural en una población pediátrica con un estado nutricional normal.

Material y métodos:

Estudio transversal clínico y analítico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calcidiol y hormona paratiroidea) en 413 sujetos (entre 3,1 y 15,4 años) de raza

caucásica y estado nutricional normal (IMC entre -2,0 y +1,0 desviaciones estándar), durante el año 2014. Para definir la hipovitaminosis D se han aplicado los criterios de la US Endocrine Society: (a) deficiencia de vitamina D si calcidiol <20 ng/mL; (b) insuficiencia de vitamina D si calcidiol entre 20 y 29 ng/mL; (c) suficiencia de vitamina D si calcidiol ≥30 ng/mL.

Resultados:

La prevalencia de hipovitaminosis D en la totalidad de la muestra era del 57,6% (insuficiencia: 44,9% y deficiencia: 12,7%), existiendo diferencias significativas en relación con las estaciones del año. La prevalencia de hipovitaminosis D era del 76,3% en primavera (insuficiencia: 60,8% y deficiencia: 15,5%) y del 14,3% en verano (insuficiencia: 10,7% y deficiencia: 3,6%); siendo del 64,5% en otoño (insuficiencia: 55,% y deficiencia: 8,8%) y del 55,4% en invierno (insuficiencia: 36,1% y deficiencia: 19,3%).

Conclusión:

En la población pediátrica con una situación nutricional normal existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D en otoño e invierno y, especialmente, en primavera; y habría que considerar la necesidad de administrar suplementos vitamínicos y/o ingerir mayores cantidades de sus fuentes dietéticas naturales.

Tiroides

P1/D2D3-118

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A CON ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

M. Bonet Alcaina, S. Ortigosa Gómez, A. Galdeano Ruiz de Larramendi, C. Manzano Varo

Hospital del Mar / Pediatría

Introducción

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A (MEN2A) es un síndrome de herencia autosómica dominante causado por mutaciones en el protooncogén RET. Existen 4 variantes: MEN2A clásico (carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides), MEN2A con liquen cutáneo amiloideo, MEN2A asociado a enfermedad de Hirschsprung (EH) y CMT familiar aislado.

En más del 50% de los casos familiares de EH y en un 15-20% de los esporádicos se encuentra una mutación en el protooncogén RET.

La coexistencia de EH y MEN2A no es frecuente. Un 7% de pacientes con MEN2A presentan EH y un 2-5% de pacientes con EH padecen MEN2A, siendo a veces la EH la primera manifestación de

la enfermedad. Se han descrito 4 mutaciones en el exón 10 del protoncogén RET implicadas en esta asociación: C620, C618, C611 y C609.

Dada la fuerte correlación entre genotipo y fenotipo, el tipo de mutación establece el nivel de riesgo, e indica el seguimiento y el tipo de tratamiento. La mutación C611 se considera para CMT de riesgo moderado recomendándose seguimiento clínico, determinación de calcitonina desde los 5 años de edad y tiroidectomía total si se detecta elevación de calcitonina o de forma profiláctica entre los 5-10 años si los padres no desean realizar seguimientos periódicos.

Caso clínico

Niña de 9 años, portadora de mutación en el protoncogén RET (C611 del exón 10), detectada en estudio familiar de MEN2A, a la que se realiza tiroidectomía tras observarse elevación de calcitonina. Antecedente de EH en el periodo neonatal no realizándose en este momento estudio del gen RET. La anatomía patológica de la glándula muestra hiperplasia de células C, lesión preneoplásica del CMT.

Conclusiones

- Se recomienda la búsqueda de mutación del protoncogén RET en todo niño diagnosticado de EH CMT, feocromocitoma, liquen cutáneo amiloideo, y en niño sano con antecedentes familiares de primer grado con alguno de los diagnósticos anteriores o con mutación del protoncogén RET.
- Los niños con EH y mutación del protoncogén RET deben ser evaluados para MEN2A.
- En adultos con MEN2A y mutación del protoncogén RET, si presentan síntomas intestinales, debe investigarse la presencia de EH.

P1/D2D3-119

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO NEONATAL CON SOLUCIÓN DE LUGOL

E. González Ruiz de León¹, M. Sanz Fernández¹, L. Trujillo Caballero², MD. Rodríguez Arnao¹, A. Rodríguez Sánchez¹

(¹) Hospital General Universitario Gregorio Marañón/ Endocrinología Infantil, (²) Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Pediatría

Introducción:

El hipertiroidismo neonatal (HTN) es infrecuente (incidencia 1:50.000). Se produce generalmente por paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI), en hijos de madres con enfermedad de Graves-Basedow.

El neonato con HTN puede presentar prematuridad, bajo peso, aspecto vivaz, bocio, exoftalmos, irritabi-

lidad, craneosinostosis, microcefalia, temblor, rubor, vómitos y diarrea. A nivel cardiovascular hipertensión arterial, taquicardia, e insuficiencia cardíaca. La trombopenia, ictericia y hepatoesplenomegalia también pueden estar presentes en el HTN.

El tratamiento inmediato del HTN es esencial para un buen pronóstico.

Casos clínicos:

Presentamos 3 casos de HTN tratados únicamente con Lugol, presentando buena evolución (Tabla 1).

Paciente número	Sexo	Antecedentes maternos	Embarazo	EG	Parto	Apgar REA	PN (DE) LKS (DE)	Exploración física	Análisis inicial	Ecografía tiroidea	Tratamiento Lugol (gotas)
1	♂	Euf Graves (m17%), Metimazol en gestación	Sem 24. Taquicardia fetal. Bocio	34+4	Eutócico	7/9 III	2320 g (+0.03) 49 cm (+1.97)	Temp 36.7 °C, FC 135 lpm, FR 35 rpm. Ojos saltones. Tiroides palpable.	2 días de vida TSH: 0.04 mU/L T4L: 5.6 ng/dL T3: 528 ng/dL	Aumento homogéneo y simétrico del tiroides	1/12 h - 26 días 1/8 h - 24 días 1/12 h - 14 días 1/24 h - 7 días TOTAL: 71 días (2 meses 11 días)
2	♀	Euf Graves (tiroidectomía) Levotiroxina sustitutiva	Controlado, normal	37+6	Eutócico	8/9 III	2960 g (0) 49 cm (+0.25)	FC: 165 lpm. Exoftalmos leve. Hipertensión e irritabilidad. No bocio.	10 días de vida TSH: 0.00 mU/L T4L: 3.3 ng/dL TSH: 3.8 U/L	-	1/8 h - 3 días 1/12 h - 4 días 1/24 h - 3 días TOTAL: 10 días
3	♀	Euf Graves (tiroidectomía) Levotiroxina sustitutiva	Sem 20. Taquicardia fetal. Dilatación AI	31+5	Cesárea	7/9 III	1660 g (+0.15) 43 cm (+0.93)	FC: 230 lpm, aspecto CIR, ictericia generalizada, exantema macular, vómitos en trópicos y miembros, ictericia	8 días de vida TSH: 0.04 mU/L T4L: 4.5 ng/dL T3: 528 ng/dL GOT 601 U/L GPT 216 U/L GGT 140 U/L BiliT 22.3 mg/dL (día 14.5 mg/dL)	Aumento difuso del tamaño tiroides	2/24 h - 7 días 0 - 5 días 2/24 h - 4 días 1/24 h - 162 días TOTAL: 175 días (7 meses 21 días) PROPRANOLOL: 1 mg/Kg/día 23 días

Tabla 1. Características de los tres pacientes presentados. Abreviaturas: EG: Edad gestacional, REA: Tipo de Reanimación neonatal, PRN: Peso al nacimiento, LRN: longitud al nacimiento, AI: aurícula izquierda, TSI: Anticuerpos anti-receptor de TSH, Bili T: Bilirrubina total, dir: bilirrubina directa. Rangos de normalidad: TSH 0.5-4.5 mU/L, T4L 0.6-1.4 ng/dL, T3 80-160; TSI <2.8 U/L.

Evolución pacientes:

- 1.- A los 9 días de vida al objetivar taquicardia e irritabilidad progresivas se inicia tratamiento con Lugol. Mejoría clínica y analítica, manteniéndose el tratamiento 71 días. TSI a los 4 meses negativos. Eutiroidismo posteriormente. Desarrollo ponderoestatural y psicomotor adecuado hasta los 2 años, que presenta estancamiento ponderoestatural, siendo diagnosticado de celiaquía, con función tiroidea normal.
- 2.- Se inicia Lugol 1 gota cada 8 horas. Mejoría clínica y analítica, se mantiene el tratamiento una semana. Permanece eutiroidismo posteriormente. TSI a los 2 meses negativos. Desarrollo ponderoestatural y psicomotor adecuado.
- 3.- Al nacimiento ingresa en UCIN. Ante la exploración física compatible con tirotoxicosis se inicia tratamiento con propranolol. Mejoría clínica significativa. Asocia insuficiencia tricuspídea y hepatopatía difusa. A los 11 días, ante los hallazgos analíticos y clínicos se inicia Lugol. Disminución progresiva del bocio y las megalias. A los 6 meses se objetivan TSI negativos. Posteriormente permanece eutiroidismo. Desarrollo psicomotor adecuado. Talla y peso en percentiles <3 en probable relación con patología concomitante.

Conclusiones:

El HTN, aunque se trata de un trastorno transitorio, puede ser grave. Requiere una rápida instauración de tratamiento y un estrecho seguimiento.

Los compuestos yodados son los fármacos de elección para disminuir rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff). Habitualmente se utilizan junto con metimazol, a pesar de que éste puede

presentar potenciales efectos secundarios graves. Sin embargo la solución de Lugol sin fármacos anti-tiroideos es útil para el control del hipertiroidismo transitorio neonatal sin exponer al paciente a dichos efectos.

P1/D2D3-120

DOSIS DE LEVOTIROXINA EN LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DURANTE LOS PRIMEROS SIETE AÑOS DE VIDA

B.Huidobro Fernández¹, M.J. Olmos Jiménez², M. Royo Gómez³, M. Sanz Fernández⁴, A.Rodríguez Sánchez⁴, MD. Rodríguez Arnao⁴

⁽¹⁾ Hospital Universitario Central de Asturias, ⁽²⁾ Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier – Murcia, ⁽³⁾ Hospital Infanta Elena. Valdemoro, ⁽⁴⁾ Hospital G. U. Gregorio Marañón. Madrid

Introducción:

Las guías actuales de tratamiento del HC recomiendan el inicio del tratamiento de levotiroxina (LT4) a dosis de 10 – 15 µg/kg/día, pero no realizan recomendaciones específicas en cuanto a la posología posterior, indicando que la dosis debe ser individualizada para mantener los valores de T4L y TSH en los objetivos establecidos. Por otro lado, la mayoría de datos disponibles sobre la dosis de mantenimiento se obtuvieron de series en las que el tratamiento se inició a dosis más bajas de las actualmente recomendadas.

Objetivos:

Describir la dosis de LT4 recibida por los pacientes con HC durante los primeros siete años de vida.

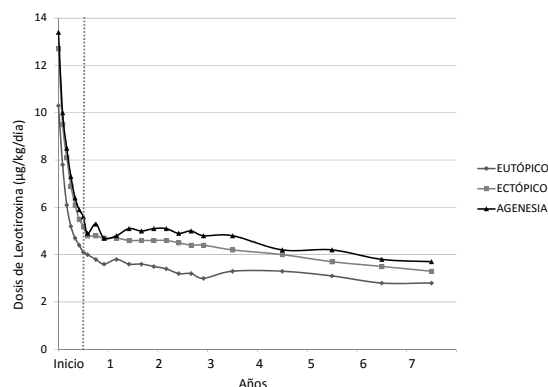
Sujetos y métodos:

Estudio retrospectivo de los pacientes con HC diagnosticados y seguidos en la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento del Programa de Detección Precoz de HC de una comunidad autónoma (años 2000 - 2012). El análisis de los datos se realizó con programa SPSS, versión 15.0.

Resultados:

Se incluyeron 305 niños (124 tiroides eutópicos, 139 ectópicos, 36 agenesias, 6 hemiagenesias), que acudieron a 6315 revisiones. En la figura se presenta la dosis de LT4 recibida en función de la morfología tiroidea (gammagrafía tiroidea Tc99), al inicio del tratamiento y hasta los 7 años. La dosis inicial de LT4 fue más baja en los pacientes con tiroides eutópico ($10,3 \pm 2,4$ µg/kg/día), intermedia en las ectopías ($12,7 \pm 1,9$) y más alta en las agenesias ($13,4 \pm 1,5$). Durante los primeros meses la dosis disminuyó de forma rápida en los 3 grupos (dosis media a los 6 meses: $4,8$ µg/kg/día) y posteriormente más lentamente (3 años: $3,9$ µg/kg/día; 7 años: $3,2$ µg/kg/día). Durante todo el seguimiento,

la dosis µg/kg/día de LT4 recibida por los pacientes con tiroides eutópico fue inferior a la recibida por los pacientes con ectopia y agenesia.



Conclusiones:

La dosis inicial de LT4 se ajustó a las recomendaciones de las últimas guías internacionales, ajustando en función de la morfología tiroidea para optimizar dosis y lograr el eutiroidismo. La dosis de LT4 por kg disminuyó de forma rápida durante los primeros seis meses hasta aproximarse a la descrita en series que iniciaban el tratamiento a dosis menores.

P1/D2D3-121

TIROIDITIS AGUDA SECUNDARIA A FISTULA DE SENO PIRIFORME

A. Campos Segovia, J. Levano Vasquez, M. López Capapé, M.J. Cuscó Fernández, I. Tarjuelo García, J. Luján Martínez

H. La Moraleja. Madrid

Introducción

La tiroiditis aguda es una patología poco frecuente y se debe a una infección supurativa tiroidea; en la edad pediátrica suele asociarse a fistulas del seno piriforme (remnente de la cuarta bolsa branquial que comunica el tiroides con la orofaringe). Sus manifestaciones clínicas pueden confundirse con abscesos cervicales, pero de forma característica la palpación tiroidea es dolorosa, particularmente el lóbulo tiroideo izquierdo (LTI).

Caso clínico

Presentamos el caso de un niño de 6 años, sin antecedentes de interés, que acude a urgencias por cuadro de odinofagia y otalgia las 48 horas previas, sin clínica catarral, asociando tortícolis y fiebre en las últimas 24 horas.

En la exploración física destaca hiperemia faríngea con exudados amigdalares, contractura del esternocleidomastoideo izquierdo, adenopatías submandibulares y dolor a la palpación tiroidea sin bocio.

Se objetiva en analítica leucocitosis con aumento de reactivos de fase aguda y en pruebas de imagen absceso parafaríngeo a nivel de C5 que se introduce en el LTI, que se encuentra agrandado y heterogéneo con aumento de su vascularización. Desde el punto de vista tiroideo se mantiene asintomático a pesar de la alteración analítica: TSH 0.14 mU/L (0.7-5.7), T4L 1.61 ng/dl (0.8-1.8), T4 13.4 mcg/dl (5.2-10), T3 2.3 mcg/L (0.8-2.1). El paciente ingresa para tratamiento antibiótico endovenoso, presentando evolución clínica favorable. El hemocultivo resultó negativo.

Se reevalúa tras el alta por la fase inicial hipertiroidismo, con normalización analítica tras dos semanas del alta. Actualmente el paciente está asintomático, pendiente de intervención programada de la fistula.

Conclusiones

En pacientes con tiroiditis aguda, en especial si afectan a LTI o asocian abscesos cervicales recurrentes, debe sospecharse fistulas del seno piriforme.

Es preciso evaluar la función tiroidea en estos pacientes porque puede objetivarse una fase hipertiroidismo inicial transitoria.

P1/D2D3-122

PUBERTAD PRECOZ Y EDAD ÓSEA ATRASADA ¿CONTRADICTORIO?

L. Trujillo Caballero, R. Hoyos Gurrea, R. Martínez de la Ossa Sáenz-López

Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción

La mayoría de los casos de pubertad precoz (PP) cursan con talla alta para la edad y edad ósea avanzada. Sin embargo presentamos dos pacientes en los que los datos parecen mostrarse contradictorios.

Pacientes

Niña 9 años, 9 meses. Detección del crecimiento hace 3 años. Menarquia hace una semana.

AF: Madre, tiroiditis de Hashimoto, talla 156.7cm (p11). Menarquia: 12 años. Padre talla 173.2cm (p26). AP: Embarazo en tratamiento con Levotiroxina. PRN 3360g (p76), LRN51cm (p58). Dermatitis atópica.

Exploración: Peso 27.1 kg (p16), talla: 119.9 cm (-2.93 DE). Segmentos corporales normales. Pálidez cutáneo- mucosa. No bocio ni nódulos tiroideos. ACP y abdomen normal. Tanner S2P1.

Pruebas complementarias: TSH >500uU/ml, Ac. antiperoxidasa 700U/ml (positivo >20). T4 0.25ng/ml (0.9-1.7ng/ml). PRL 68.1ng/ml (N<20ng/ml). Hipertransaminasemia y perfil lipídico alterado. Edad ósea 6 años y 10 meses. Ecografía tiroidea: glándula

pequeña, inhomogénea, hipoecogénica, sin nódulos ni quistes.

Ante la sospecha de síndrome de Van Wyk Grumbach (SVWG) se solicita:

-Ecografía abdominal: Útero puberal, ovarios aumentados de tamaño con quistes hasta de 1,7cm.

-RMN: aumento de tamaño hipofisario sin lesiones focales.

Inicia Levotiroxina, produciéndose aumento destacable en la velocidad de crecimiento, normalización de función tiroidea y regresión del útero hacia prepuber.

Niño 8 años, 11 meses, hipotiroidismo adquirido en contexto de enlentecimiento del crecimiento. Mal rendimiento escolar.

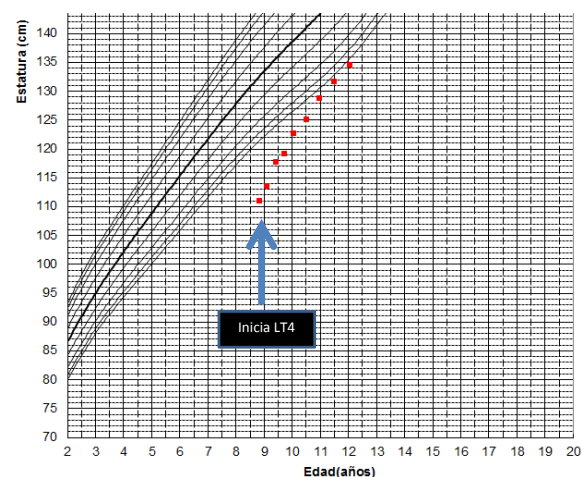
AF: Madre hipotiroidismo adquirido, talla 157,6cm (p36). Menarquia: 16 años. Padre 175cm (p49).

AP: Parto eutócico, 36SEG, PRN2800g (p68), LRN47cm (p43).

Exploración física: Peso: 20,2kg (p4). Talla 111cm (-3,6DE). Segmentos corporales normales. Coloración pálido icterica. FC 50lpm. Bocio IIA. Teste izquierdo de 5cc, derecho de 4cc, pene 4cm.

Pruebas complementarias: TSH >100mU/L, T4 0,3ng/ml. Ac. Antiperoxidasa 847.2IU/ml. Hipercolesterolemia. Edad ósea 3 años. Ecografía tiroidea: bocio pseudonodular tiroideo.

Inicia Levotiroxina, observándose aumento en velocidad de crecimiento hasta percentil 99 y regresión del tamaño testicular. Función tiroidea y lipídica normalizada. (Imagen1)



Comentarios

El SVWB es la única forma de PP acompañada de enlentecimiento en velocidad de crecimiento y edad ósea atrasada. Los altos niveles de TSH parecen estimular directamente los receptores de FSH. La importancia de reconocer este síndrome se debe a la regresión de toda la sintomatología, así como desaparición de las alteraciones hormonales al iniciar tratamiento con hormona tiroidea, evitando otras intervenciones innecesarias.

P1/D2D3-123

USO DE INHIBIDORES DE TIROSIN-KINASA EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES METASTÁSICO EN NIÑOS, ACERCA DE UN CASO

A.Portela Liste, M. González García, B. Durán Fernández-Feijoo, I. Hernández Sanjuan, J.M Rial Rodríguez, J. Gómez Sirvent

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Introducción

En niños con Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) se debe realizar tiroidectomía precoz al confirmar el diagnóstico genético, dada la gran agresividad y mal pronóstico del carcinoma medular de tiroides asociado a estos síndromes. En adultos se ha aprobado el uso de inhibidores de la tirosin-kinasa para el tratamiento de carcinoma medular de tiroides localmente avanzado o metastásico, mientras que en niños solamente se contempla como uso compasivo, siendo muy escasas las referencias en la literatura.

Resumen

Varón de 11 años remitido a Consultas Externas de Neurología por alteraciones de la marcha.

Antecedentes personales: trastorno de la conducta (en seguimiento por Psiquiatría) y pies cavos. Sin antecedentes familiares de interés.

A la exploración destaca: fenotipo marfanoide, ptosis parpebral, disminución del panículo adiposo. Lengua festoneada con lesiones papilomatosas.

Fuerza 4/5 extremidad inferior izquierda, hiporreflexia aquilea izquierda y marcha en tándem inestable por pies cavos.

Se realiza biopsia lingual, con el diagnóstico anatómo-patológico de Neurofibromas Plexiformes, estableciéndose la sospecha de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2B (MEN2B). Se solicitan: Calcitonina: 3.772 pg/ml (normal <14 pg/ml) Catecolaminas en sangre y orina (normales). Ecografía de tiroides: nódulo de 9x 8mm en lóbulo tiroideo izquierdo con microcalcificaciones y adenopatías contralaterales. PET/TAC: Lesiones a nivel latero-cervical derecho e izquierdo y en mediastino anterior.

Estudio genético: mutación en heterocigosis en el protooncogen RET, codón 918 del exón 16 (Met918 Tr), diagnóstico de MEN2B. Estudio genético materno: negativo.

Se realizó tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, iniciando tratamiento sustitutivo con Levotiroxina sódica y Calcitriol. En el estudio anatómo-patológico se confirma carcinoma medular de tiroides con infiltración ganglionar y periesofágica. Se inició tratamiento como uso compasivo con el inhibidor de la tirosin-kinasa Vandetanib, completándose 20 ciclos de tratamiento (2 años), durante los cuales no se ha observado progresión de la enfermedad ni efectos secundarios significativos.



Discusión

El carcinoma medular de tiroides asociado a MEN en la infancia es una entidad muy poco frecuente, existiendo pocos estudios que avalen la eficacia y seguridad de los inhibidores de la tirosin-kinasa en niños. En nuestro caso, destacamos la buena tolerancia al tratamiento, sin evidencia de progresión de la enfermedad.

P1/D2D3-124

¿EXISTE EL NÓDULO TIROIDEO EN PEDIATRÍA? ¿CUÁNDO Y CÓMO BUSCARLO?

BM.Martín Tejedor, G. Gutierrez Schiaffino, E. Godoy Molina, I. Leiva Gea, M.J. Martínez-Aedo Ollero, J.P. López-Siguero

Hospital Materno Infantil (HRU), Málaga

Introducción

El nódulo tiroideo es una patología infrecuente en pediatría, con mayor porcentaje de malignidad que en adultos; es fundamental identificar pacientes con factores de riesgo de malignidad para completar estudio.

Nuestro objetivo es estudiar, en pacientes con nódulos tiroideos, el porcentaje de malignidad, características clínicas, pruebas diagnósticas y tratamiento recibido.

Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes pediátricos en seguimiento en consulta de Endocrinología Pediátrica con diagnóstico de nódulo tiroideo de 2005-2015, obtenidos en registros de historia clínica de consulta, recogiendo datos epidemiológicos y clínicos.

Resultados

Se recogieron 18 niños, mediana de edad al diagnóstico 10 años (3-13 años) y predominio femenino (12/18). Antecedentes personales (5/18): 2 síndromes de Cowden, 1 radioterapia craneal, 1 MEN2B,

1 MEN1. Antecedentes familiares: 2 síndromes de Cowden, 4 nódulos tiroideos, 6 tiroiditis autoinmune y 2 patología tumoral no relacionada. En 3/18 la ecografía tiroidea se realizó por estudio de síndrome, 10/18 por bocio (un caso con síntomas compresivos); en 5/18 fue hallazgo casual en ecografía. 17/18 casos estaban eutiroideos, 1 caso hipotiroideo.

Ecográficamente no encontramos diferencias entre nódulos malignos y benignos en tamaño (0,7-2,7cm de eje mayor), número o lateralización; sí en vascularización, delimitación y microcalcificaciones.

Se realizaron 15 PAAF: 9 adenomas foliculares, 2 carcinomas papilares, 1 carcinoma medular, 1 bocio multinodular y 2 no concordantes con AP postquirúrgica (1 carcinoma folicular y 1 bocio multinodular). El porcentaje de malignidad por sexo fue similar (3/12 niñas, 1/6 niños). Recibieron tratamiento quirúrgico 10/18: 5 hemitiroideomías y 5 tiroidectomías totales, con 2 vaciamientos ganglionares. Complicaciones postquirúrgicas: 2 hipocalcemias y 1 parálisis del nervio recurrente. 3/10 precisaron radioyodo (15-100mCi) por restos postquirúrgicos, precisando segunda dosis (30-100mCi) por restos (2/3) y recidiva tumoral (1/3). Iniciaron tratamiento con Levotiroxina 7/10 (2 dosis supresora).

Comentarios

En nuestra muestra, se confirma la escasa frecuencia de los nódulos tiroideos, con alto porcentaje de malignidad. La analítica de función tiroidea y el tamaño del nódulo no parecen útiles para detectar malignidad; el resto de características ecográficas sí orientarán en este sentido. Debido al alto número de recidivas, el seguimiento y tratamiento se deben hacer en un servicio especializado de alto volumen.

P1/D2D3-125

HIPERTIROTROPINEMIA EN MENORES DE 2 AÑOS. REVISIÓN DE 30 CASOS

M. Carmona Ruiz, E. Fernandez Hernandez, MM Roman del Rio, A. Carmona Martinez

Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla

Introducción:

La hipertirotrópinemia es un motivo de consulta y/o un hallazgo frecuente en las consultas de endocrinología pediátrica.

Objetivo:

Analizar cifra de TSH al diagnóstico, evolución de la hipertirotrópinemia y T4l, edad de derivación, sexo, número de pacientes tratados, necesidad y duración del tratamiento, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y la realización de otras pruebas complementarias en pacientes menores de 2 años.

Material y métodos:

Hemos estudiado 30 pacientes derivados a consultas externas de endocrinología pediátrica durante el bienio 2013/2014. Nuestro centro atiende aproximadamente 3000 consultas de Endocrinología pediátrica al año. Los controles se realizaron al diagnóstico, al mes, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses.

Resultados:

1. Edad media: 9.2 meses.
2. Sexo: 54,8% mujeres 45,1% hombres
3. Valor medio TSH: 10,6mU/ml
4. Antecedentes familiares enfermedad tiroidea: 30%
5. Motivo de consulta:
 - Fallo de medro: 32%
 - Screening metabólico (2º muestra por gemelar o CIR): 29,03%
 - Otros motivos: 38%
6. Valor medio T4l: 1,25 ng/dl
7. El 100% asintomáticos al diagnóstico y durante el seguimiento
8. Ecografía tiroidea realizada a 23 pacientes (75%) (2 con alteraciones inespecíficas)
9. Ac antitiroideos (TG y TPO) se determinaron en 21 pacientes (70%) siendo positivos en 4 pacientes, de ellos 3 continúan recibiendo tratamiento.
10. Evolución TSH:
 - El 29% no normalizó la TSH tras seguimiento de un año
 - El 3,2% tenía cifras normales a los 15 días
 - El 6,40% a los 4 meses normalizó las cifras
 - 46% han sido dados de alta por normalización durante el seguimiento
11. El 45% recibió tratamiento sustitutivo; de ellos el 12,90% recibió tratamiento durante más de 6 meses y el 32% lo mantiene al finalizar el estudio

Comentarios:

1. La hipertirotrópinemia es motivo de consulta frecuente, que precisa de seguimiento estrecho.
2. En nuestra serie el 45% de los pacientes derivados requirieron tratamiento sustitutivo, y de estos más del 40% continuaron más de 6 meses.
3. No todos los pacientes derivados por alteración en el screening (n: 10), necesitaron tratamiento (n: 3)

P1/D2D3-126

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE MATERNA. ¿CÓMO AFECTA AL RECIÉN NACIDO?. NUESTRA EXPERIENCIA.

M. Gómez Manchón, J Ramírez Fernández, E Pérez Fuertes, C Olivas López de Soria, G López Lois, ME García Puente

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares

Introducción

La enfermedad tiroidea es una de las endocrinopatías más frecuentes en la gestación, siendo preferentemente de etiología autoinmune. El adecuado control de la función tiroidea materna es fundamental para garantizar el suministro de hormonas tiroideas al feto. En el periodo neonatal, los hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune pueden sufrir alteraciones de su función tiroidea (transitorias en su mayoría) por lo que se propone su seguimiento en las primeras semanas de vida.

Método

Se han recogido los datos de la función tiroidea de 189 recién nacidos hijos de madre con enfermedad tiroidea autoinmune (160 Hashimoto y 29 Graves) nacidos en nuestro centro entre el año 2009 y 2015, siguiendo las determinaciones establecidas en nuestro protocolo: TSH, T4L y anticuerpos TSI, antimicrosomales y antitiroglobulina a las 48 horas y 21 días de vida a los hijos de madre con enfermedad de Graves y a los 10-21 días a los hijos de madre con tiroiditis de Hashimoto. El seguimiento posterior se hizo según los resultados obtenidos.

Objetivo

Determinar si la enfermedad tiroidea materna autoinmune tiene consecuencias en la función tiroidea en el periodo neonatal y primeros meses de vida en nuestros pacientes.

Resultados

-Hijos de madres con enfermedad de Graves: No se han encontrado alteraciones significativas en los valores de TSH y T4L. Se ha detectado un caso de hipotiroidismo central diagnosticado a los 20 días de vida que precisó tratamiento con levotiroxina.
-Hijos de madre con tiroiditis de Hashimoto: No se ha encontrado relación entre la presencia de anticuerpos antimicrosomales o antitiroglobulina y disfunción tiroidea en el recién nacido. Se ha objetivado hipertirotrópinemia ($TSH > 5 \mu U/ml$) transitoria en varios recién nacidos, que no han requerido tratamiento. (Tabla1)

Determinaciones	TSH media(máx)	T4L media(mín)	Días vida extracción	Nº pacientes/Total
1ª	6.36 (9.64)	1.47 (0.96)	22 (2-75)	28/160 (17.5%)
2ª	6.71 (7.7)	1.33 (1.1)	64 (7-300)	7/160 (4.3%)
3ª	7.45 (8.5)	1.28 (1.16)	111(55-210)	3/160 (1.8%)

Conclusiones

Los hijos de madres con tiroiditis pueden presentar una hipertirotrópinemia transitoria que suele resolverse espontáneamente, sin precisar tratamiento. La enfermedad de Graves materna, además de hipertiroidismo neonatal, puede, aunque menos frecuentemente, producir hipotiroidismo central que precisa tratamiento y que suele diagnosticarse mediante controles analíticos a partir de la segunda semana de vida. En nuestros casos, los anticuerpos antimicrosomales o antitiroglobulina maternos

no han repercutido en la función tiroidea del recién nacido

P1/D2D3-127

¿QUÉ AFECTA MÁS A LOS HIJOS DE MADRE HIPOTIROIDEA : ANTICUERPOS (TPO) O DOSIS DE TIROXINA RECIBIDA EN EL EMBARAZO?

S.Martín Armentia¹, I. Mulero Collantes¹, C. Escribano García¹, R. Izquierdo Caballero¹, B. Salamanca Zarzuela², S. Marín Urueña¹

⁽¹⁾ Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid, ⁽²⁾ Hospital COMARCA Medina del Campo. Medina del Campo (Valladolid)

Introducción:

Existe mucha controversia en torno al seguimiento de los recién nacidos hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune. Estudios previos han demostrado que un pequeño porcentaje de estos niños podría desarrollar hipotiroidismo. Los anticuerpos y las dosis altas de tiroxina recibidas por la madre durante el embarazo podrían tener un papel en esta patología.

Objetivos:

Estudio observacional del seguimiento de los recién nacidos hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune que presentaron anticuerpos antitiroideos positivos (TPO). Intentamos determinar qué niños están en riesgo de padecer hipotiroidismo.

Método:

Seguimiento de los recién nacidos hijos de madre con tiroiditis crónica autoinmune en los años 2014 y 2015 a los que se realizó analíticas de TSH, T4 libre y Anticuerpos antitiroideos (TPO) en muestra de sangre venosa a los dos días de vida coincidiendo con la prueba de talón y al primer, tercer y sexto mes, o hasta la negativización de los anticuerpos.

Resultados:

De los 130 neonatos estudiados 12 fueron excluidos por no presentar anticuerpos positivos en la primera analítica. De los 118 restantes 63 eran varones (53,4%) y 55 mujeres (46,6%). Tres niños tuvieron niveles de TSH elevados a las 48 horas, dos de ellos fueron tratados, uno por hipotiroidismo subclínico y otro por hipotiroidismo congénito. El 33,9% de los recién nacidos estudiados presentó una hipertirotrópinemia transitoria al mes de vida, pero fuera de rango para tratamiento. No se detectó elevación de TSH por encima del rango normal en ninguna de las analíticas realizadas al 3er y 6º mes de vida. El análisis estadístico no mostró correlación significativa entre los valores de TSH de los recién nacidos con sus niveles de Anticuerpos (TPO) o con la dosis de tiroxina recibida por la madre. Los niños cuyas madres habían recibido más

dos de tiroxina tenían un título de anticuerpos más alto (correlación estadísticamente significativa para la analítica a las 48 horas)

		Ac TPO		TSH niño		Dosis Tiroxina materna	
		Rho Spearman	Sig (Bilateral)	Rho Spearman	Sig (Bilateral)	Rho Spearman	Sig. (Bilateral)
48 horas	Ac TPO	1,00		0,242	0,13	0,377	0,04*
	TSH	0,242	0,13	1,00		-0,380	0,05*
	Dosis Tiroxina	0,377	0,04*	-0,380	0,05*	1,00	
1 Mes	Ac TPO	1,00		0,059	0,58	0,150	0,21
	TSH	0,059	0,58	1,00		0,230	0,05*
	Dosis Tiroxina	0,150	0,21	0,230	0,05*	1,00	
3-6 Mes	Ac TPO	1,00		-0,033	0,81	0,030	0,84
	TSH	-0,033	0,81	1,00		0,039	0,80
	Dosis de tiroxina	0,030	0,84	0,039	0,80	1,00	

Conclusión:

Nuestros resultados corroboran estudios previos en los que no se ha detectado un riesgo significativo de hipotiroidismo en niños hijos de madre hipotiroidea. Son necesarios estudios más amplios para determinar otras estrategias de seguimiento menos agresivas.

P1/D2D3-128

HIPERTIROTROPINEMIA: VALORACIÓN Y FACTORES DE RIESGO DE PATOLOGÍA TIROIDEA

EM. Pealta Rufas¹, A. De Arriba Muñoz², M. López Úbeda², L. Cardiel Valiente², M. Ferrer Lozano², JI. Labarta Aizpun²

⁽¹⁾Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Servicio de Pediatría, ⁽²⁾ Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción y objetivos

El objetivo es analizar los factores de riesgo de aparición de patología tiroidea en pacientes remitidos a una consulta de Endocrinología Pediátrica por hallazgo de hipertirotrópinemia, analizar la prevalencia de patología y realizar un algoritmo de manejo de las hipertirotrópinemias en pediatría.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo de pacientes entre 0 y 15 años derivados a consulta de endocrinología por hallazgo de hipertirotrópinemia (TSH >5.6μUI/mL y T4L en límites normales), recogiendo datos de dichos pacientes (motivo de estudio de la función tiroidea, síntomas asociados, exploración física, variables antropométricas y pruebas complementarias realizadas). Estos datos se analizaron con el programa SPSSv23 (nivel de significación p<0.05).

Resultados

Se estudiaron 129 pacientes (45% varones y 55% mujeres), con una edad media de 8.32±4.02 años, la mayoría de ellos sanos (un 25.5% de ellos padecía alguna patología, siendo las más frecuentes TDAH y retraso psicomotor). El 79.1% procedían de atención primaria (20.9% de atención hospitalaria). Sólo el 12.04% del total presentaban 2 ó más síntomas de hipotiroidismo (siendo el síntoma aislado más frecuente la astenia) y el 29.5 % presentaban bocio a la exploración física (siendo 24 grado I, 13 grado II y 1 grado III).

El 47.1% presentaron como diagnóstico final patología tiroidea (hipotiroidismo adquirido no autoinmune o tiroiditis autoinmune eu/hipotiroidea); pero al analizar independientemente los pacientes con TSH entre 5-10μUI/mL al diagnóstico, sólo 28.4% evolucionan hacia hipotiroidismo. De los pacientes con hipertirotrópinemia transitoria, más del 35% se normalizaron espontáneamente en la segunda determinación, siendo en el grupo de TSH entre 5-10μUI/mL del 62.5%.

Analizando los pacientes con obesidad o sobrepeso, si se excluyen aquellos que presentaban anticuerpos antitiroideos positivos, todos excepto uno normalizaron la TSH en el seguimiento como consecuencia de disminución de peso.

Los factores de riesgo hallados para el desarrollo de patología tiroidea se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de hipotiroidismo ante hallazgo de hipertirotrópinemia

POSIBLE FACTOR DE RIESGO (FR)	RIESGO RELATIVO (RR)	INTERVALO CONFIANZA 95%	RESULTADO
Edad < 3 años	0.93	0.52-1.65	Indeterminado
Sexo femenino	1.83	1.16-2.88	FR
Sexo masculino	0.55	0.35-0.86	No FR
Bocio	3.59	2.45-5.28	FR
Alteraciones ecográficas	2.23	1.57-3.18	FR
TSH al diagnóstico ≥ 7.5 μUI/mL	2.53	1.45-4.42	FR
TSH al diagnóstico ≥ 10 μUI/mL	2.58	1.76-3.77	FR
Anticuerpos antitiroideos positivos	3.24	2.17-4.84	FR
Sobrepeso/obesidad	0.66	0.31-1.42	No FR
Síntomas hipotiroidismo	1.44	0.97-2.14	FR
Antec. familiares patología tiroidea	1.08	0.72-1.62	Indeterminado

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados a desarrollo de hipotiroidismo son: sexo femenino, síntomas propios de hipotiroidismo, presencia de bocio, alteraciones en estudio ecográfico, TSH al diagnóstico ≥ 7.5 μUI/mL y positividad de anticuerpos antitiroideos.

P1/D2D3-129

HIPERPLASIA HIPOFISIARIA DE CÉLULAS TIRO- TROPAS SECUNDARIA A HIPOTIROIDISMO PRI- MARIO AUTOINMUNE: A PROPÓSITO DE DOS CASOS.

PS. Ventura, Marisa Torres Lacruz

Fundacion Hospital de Nens

El pseudotumor pituitario (hiperplasia hipofisiaria tirotrópica) causado por un hipotiroidismo primario (hTP) no diagnosticado y por consiguiente no tratado, ha sido descrito como una condición infrecuente en niños. A pesar de los progresos en diagnóstico por imágenes, es difícil distinguir entre adenoma e hiperplasia utilizando la resonancia magnética (RM). Presentamos dos pacientes con diferente presentación clínica de hTP. (tabla)

	Caso 1	Caso 2
Sexo	masculino	femenino
Edad cronológica	9 años	8 años y 6 meses
Edad ósea	7 años	3 años y 9 meses
Edad de inicio de estancamiento estatural	6 años	6 años y 8 meses
Talla cm (Pc talla)	125,8 (-2,5SDS)	117 (-2,5SDS)
Rango genético	(180-183)	(161-162)
Estadio Tanner	Vol. Test. 4/4cc, G1-2 /P2/A1. Hipertricotosis	A1P1S1
Función cognitiva	Normal	Normal. TDA. ↓rendimiento escolar
RM HPF (informe)	Adenoma hipofisiario	Hiperplasia hipofisiaria
Analítica		
TSH (uU/ml)	562	399
T4L (ng/dl)	<0,4	<0,4
Ac antitiroideos (UI/ml)	Anti.Tg:56/Anti.TPO:1000	Anti.Tg:69/Anti.TPO:1000
Pba. Estimulo GH	Pico Gh 8,79 ng/ml	-
Procrin	LH(3hs) 4,1; T2(24hs) <0,13	-
Perfil suprarrenal basal	Normal para edad	-
Hormonas hipofisarias	Normales	Normales
Eco tiroides	8,3ml, tiroiditis	3,7ml, tiroiditis
Fondo de ojo	Normal	Normal
Edad cronológica	10 años y 11 meses	9 años y 1 mes
Edad ósea	7 años y 6 meses (EC10)	4 años y 6 meses
Talla cm (Pc talla)	137,3 (0,82 SDS)	121,8 (-1,9 SDS)
Estadio de Tanner	Vol. Test. 4/4; G1-2/P2/A1	A1/P1/S1
RM HPF	Normal (4 meses de tto)	-
Dosis T4L actual (ug/d)	112	50 – 75
Analítica		
TSH (uU/ml)	0,45	3,44
T4L (ng/dl)	1,09	1,13
Ac antitiroideos (UI/ml)	Anti.Tg:11/Anti.TPO: 344	Anti.Tg:94/Anti.TPO: 463

Conclusión:

El hipotiroidismo primario prolongado no reconocido en niños podría ir acompañado de un déficit en el crecimiento y disarmonía puberal, entre otras complicaciones. Por lo que ante lesiones sólidas hipofisarias debe considerarse en el diagnóstico diferencial a la hiperplasia pituitaria secundaria al hipotiroidismo primario.

P1/D2D3-130

HIPOTIROIDISMO CON NIVELES INDETECTABLES DE HORMONAS TIROIDEAS. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

EN.Rodilla Rojo¹, L. Gómez Recio², A. Ramajo Polo², C. Sánchez-Villares Lorenzo², P. Prieto Matos², MM. Martín Alonso²

⁽¹⁾ Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Pediatría. Salamanca, ⁽²⁾ Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

Introducción:

El hipotiroidismo primario autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo en la infancia y adolescencia. Habitualmente presentan poca sintomatología pero niveles indetectables de T4L tienen consecuencias muy importantes, alguna de ellas irreversibles. Presentamos el diagnóstico de dos niñas con hipotiroidismo con niveles indetectables de T4L que presentaban mucha sintomatología, así como los cambios en el control analítico, antropométrico y en el fenotipo después de iniciar el tratamiento.

Caso clínico:

Caso clínico 1: Niña de 11 años derivada por estancamiento estatural de dos años de evolución. A la exploración física destaca talla -2,4DS e IMC +1,5DS, facies tosca, mixedema, extremidades distales frías y lanugo en espalda. Tanner I.
Caso clínico 2: Niña de 8 años con un retraso del lenguaje desde los 2 años y mal rendimiento escolar desde el inicio. Screening metabólico normal. Refiere cansancio intenso y duerme más de doce horas diarias. A la exploración destaca talla -1,94 DS, IMC +1,6 DS, y exploración similar al caso anterior.

Ambas inician tratamiento con levotiroxina con aumento progresivo de dosis con normalización de todos los parámetros analíticos, mejoría de la antropometría y cambios muy marcados en el fenotipo (tabla). En el caso 2 persistió un CI disminuido.

	Inicio	1 mes	Actual	Inicio	1 mes	Actual
Dosis tratamiento (ug)		25	100		25	100
Edad (años)	11,38	11,47	11,82	7,99	8,06	10
TSH (uIU/ml)	1153	626	2,86	611	226	8,28
T4L (ng/ml)	<0,2	0,52	1,58	<0,2	0,81	1,37
Creatinina (mg/dl)	1,1	0,78	0,43	1,17	0,75	0,52
AST/ALT (U/L)	91/47	29/13	29/33	72/36	26/15	23/14
Hb (g/dl)	11,2	10,7	12,8	11,2	11,5	14,4
VCM (fl)	93,2	91,1	81,2	95,7	94,9	90,2
Colesterol (mg/dl)	752	382	190	315	127	168
Triglicéridos (mg/dl)	92	89	40	54	78	54
HDL (mg/dl)	86	55	75		39	80
LDL (mg/dl)	648	309	107		72	77
CI						56
Talla (DE)	-2,45	-2,53	-2,48	-1,94	-1,78	-0,75
IMC (DE)	+1,50	+1,10	+0,40	+1,60	+1,09	-0,26
Ac TG/TPO (U/l)	-228			53/480		
Foto	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Edad ósea	8					

Conclusiones:

El hipotiroidismo clínico con marcada disminución de T4L puede afectar a múltiples órganos y sistemas. El inicio temprano del tratamiento puede revertir en la mayoría de los casos la sintomatología, pero un hipotiroidismo de aparición en época de lactante puede producir retraso mental que es irreversible.

P1/D2D3-131**TIROIDITIS SUBAGUDA EN UN LACTANTE: UN RETO DIAGNÓSTICO**

L. Puente Ubierna¹, A. Blanco Barrio¹, M.L. Angulo García¹, E. Pérez Santaolalla¹, A. Cilla Lizárraga¹, N. Puente Ubierna²

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Burgos, ⁽²⁾ Hospital Clínico San Carlos

Introducción

La tiroiditis granulomatosa subaguda es una inflamación transitoria de la glándula tiroides que presenta una incidencia muy baja en la infancia, aunque probablemente infradiagnosticada por su curso autolimitado y su resolución espontánea. Es una entidad de etiología principalmente vírica, en sujetos genéticamente predispuestos (asociado con haplotipo B35). Debe sospecharse ante un paciente con antecedentes de infección previa que presente clínica compatible con elevación de las hormonas tiroideas (T3 y T4 libre) y reactantes de fase aguda (VSG), junto con niveles de TSH suprimidos. En la actualidad, se recomienda únicamente tratamiento sintomático y monitorización de función tiroidea ante la posibilidad de hipotiroidismo residual (10% de los casos).

Resumen del caso

Presentamos el caso de un lactante de 9 meses, sin antecedentes de interés, que consulta por crisis de llanto, irritabilidad, dificultad para conciliar el sueño, sudoración intensa y pérdida de peso en las últimas dos semanas. Antecedente de episodio febril sin foco de cuatro días de evolución, al inicio del cuadro clínico. En la exploración física, destaca taquicardia (170 lpm), taquipnea (60 rpm) y soplo sistólico I-II/VI en borde esternal derecho. Tras confirmar analíticamente moderada leucocitosis de predominio linfomonocitario, elevación de T3, T4 libre y VSG junto con niveles de TSH suprimidos, se realiza gammagrafía de tiroides con ausencia de captación tiroidea. Se inicia tratamiento sintomático con propranolol a 1mg/kg/día que se mantiene hasta resolución de fase hipertiroidea al mes y medio. Actualmente en fase eutiroidea y asintomático.

Conclusiones

-Describimos este caso clínico por la excepcional frecuencia que presenta esta entidad clínica en la población pediátrica y especialmente en la época de lactante.
-No todos los hipertiroidismos analíticos precisan de tratamiento bloqueador del tiroides, por lo que se recomienda cierta cautela ante el hallazgo.
-Síntomas generales y comunes en pacientes pediátricos como fiebre, taquicardia y pérdida de peso, pueden enmascarar patología endocrinológica no tan frecuente como la de nuestro caso.

P1/D2D3-132**ABSCESO TIROIDEO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO**

C.Mora Palma, A. Fernández Menéndez, A. Perea Gutiérrez, AC. Barreda Bonis, A. Méndez Echevarría, I. González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción:

El absceso tiroideo es una patología poco frecuente en Pediatría, con complicaciones potencialmente graves (compromiso de vía aérea, sepsis, mediastinitis), siendo fundamental el diagnóstico precoz mediante criterios clínicos, analíticos y de imagen, así como la inclusión en el diagnóstico diferencial de masas cervicales.

Caso clínico:

Presentamos el caso de una niña de 10 años, que acude a Urgencias por odinofagia, otalgia y tumefacción submandibular derecha de 15 días de evolución. Afebril, con buen estado general, sin clínica de tirotoxicosis ni de hipotiroidismo. Tras test rápido para Estreptococo positivo, recibe tratamiento con amoxicilina-clavulánico (50mg/Kg/día) sin observar mejoría en 48 horas.

Antecedentes personales sin interés. Abuelo materno con tiroiditis de Hashimoto.

Presenta orofaringe hiperémica y amígdalas hipertrofiadas. Masa dolorosa submandibular-cervical anterior adherida a planos, fluctuante, caliente y tortuosa. En la analítica se objetiva leucocitosis con neutrofilia, PCR 144mg/dL, T4L1,3ng/dL, TSH 9,5 mUI/mL.

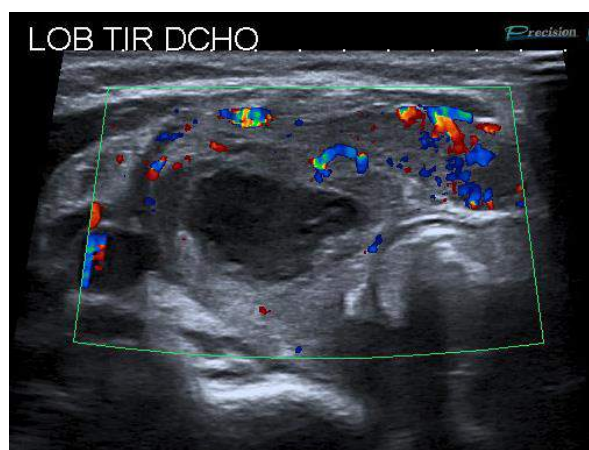
Se realiza ecografía cervical observando tiroides aumentado de tamaño, heterogeneidad, con aumento de vascularización e imagen hipoeoica en lóbulo derecho con aire en su interior compatible con absceso tiroideo.

Iniciándose entonces tratamiento con cefotaxima y cloxacilina intravenosos. Posteriormente refiere disfagia sustituyéndose cloxacilina por clindamicina y añadiéndose metilprednisolona intravenosa, con rápida mejoría clínica. En analítica se objetiva disminución de reactantes, tiroglobulina 0.2 ng/mL, anticuerpos antioglobulina (179.6UI/mL) y antiperoxidasa (>13000UI/mL) positivos. T4L1,3ng/dL, TSH 9,5mUI/mL. Microbiología negativa.

Se descartan malformaciones anatómicas mediante fibrobroncoscopia y RMN.

Tras completar un mes de tratamiento antibiótico, permanece afebril y asintomática. Sin hallazgos analíticos de infección, persistiendo positividad de anticuerpos antiperoxidasa (>13000UI/mL) y antitiroglobulina (179.6UI/mL), T4L0.99 /dL, TSH 8.57mUI/mL. En la ecografía tiroidea se observa

imagen residual del absceso, tiroides heterogéneo, con aumento del tamaño y de su vascularización.



Conclusiones:

El absceso tiroideo es una entidad grave y rara en niños, existiendo pocos casos recogidos en la literatura.

Dada su grave repercusión y baja incidencia, es fundamental la sospecha diagnóstica y el abordaje precoz.

La presencia de enfermedad tiroidea previa o anomalías morfológicas favorecen su aparición. En nuestra paciente, podría estar en relación con una tiroiditis de Hashimoto, confirmándose según la evolución clínica, analítica y radiológica, no existiendo evidencia en la bibliografía de ningún caso similar hasta la actualidad.

P1/D2D3-133

CARCINOMA TIROIDEO EN LA INFANCIA. EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 27 AÑOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

M. Mendizabal Díez¹, M. Chueca Guindulain², S. Berrade Zubiri², T. Durá Travé², C. De Miguel Medina², M. Oyarzabal Irigoyen²

⁽¹⁾Complejo Hospitalario de Navarra / Servicio de Pediatría, ⁽²⁾ Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Introducción:

El carcinoma tiroideo (CT) es una neoplasia poco frecuente en niños (0.5-1% del total) que presenta mayor agresividad que en adultos. Se suele presentar como un nódulo tiroideo, con malignidad mayor en la infancia que en la edad adulta (18-21% vs 5-15%). Histológicamente se diferencia en papilar (70%), folicular (20%), medular (5%) y anaplásico (<1%).

Material y Métodos:

Presentamos 13 casos de CT detectados en los últimos 27 años (1988-2015). Analizamos variables: edad, sexo, tipo histológico, clínica, diagnóstico, tratamiento, asociación sindrómica y evolución.

Resultados:

El 56% eran varones, mediana de edad 10 años (1.5-15). El motivo de consulta en el 54% fue por mutación del proto-oncogen RET (MEN2A: 6 pacientes mutación en codón 634 y 2 en codón 891), 31% bocio y 15% nódulos tiroideos.

Función tiroidea fue normal en todos. De los afectados de carcinoma medular, 50% tenían calcitonina normal; el resto niveles elevados con mediana de 34 ng/L (VN 0-15 ng/L). Una paciente con MEN 2B esporádico (mutación en codón 918) cifras al diagnóstico de 1500 ng/L.

Se realizó ecografía al 54% de pacientes (normal 30%). PAAF al 30%, siendo ésta insuficiente para el diagnóstico, requiriendo hemitiroidectomía para confirmación. En el resto no se realizó porque la indicación de la tiroidectomía venía dada por la mutación genética.

El tipo histológico más frecuente fue el medular (70%), en su mayoría (78%) diagnosticado al realizar tiroidectomía profiláctica, papilar (23%), folicular (7%).

El tratamiento fue tiroidectomía total sin tratamiento adyuvante en el 46%, subtotal 24%, hemitiroidectomía 15% y tiroidectomía con radioyodo 15%. Tras intervención 84% precisa tratamiento con l-tiroxina. Actualmente, 85% están libres de enfermedad tiroidea. Además, dos pacientes han desarrollado feocromocitoma y otra hiperplasia paratiroidea.

Conclusión:

Destacamos que el CT más frecuente ha sido el medular, encontrado en tiroidectomías profilácticas en portadores de mutación del proto-oncogen RET donde a edades bien tempranas hemos detectado ya microcarcinomas medulares. Estos pacientes estaban asintomáticos y con niveles de calcitonina normales o discretamente elevados.

Es por ello imprescindible estudiar a todos los familiares de pacientes afectados de MEN2.

P1/D2D3-134

HIPERTIROTROPINEMIA Y OBESIDAD

P. Comino Vázquez, A. Prieto Heredia, P. Ruiz Ocaña, A.M. Lechuga Sancho

Hospital Puerta del Mar, Cádiz

Introducción y objetivos:

Las cifras de TSH se encuentran elevadas con frecuencia en la obesidad infantil; está descrito que hasta un 10% de los sujetos con exceso de peso tienen la TSH elevada.

Los objetivos de este trabajo son:

- Revisar si la prevalencia de sobrepeso u obesidad es mayor en los pacientes derivados por hipertiro-tropinemia.
- Revisar si los pacientes remitidos con TSH elevada y obesidad tienen más riesgo de presentar hipotiroidismo.

Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de dos años mediante revisión de historias electrónicas en un hospital de tercer nivel. Se excluyen los casos de hipotiroidismo congénito y síndrome de Down.

Resultados:

Se incluyeron 90 pacientes derivados por hipertiro-tropinemia (51% niñas / 49% niños) con mediana de edad de 7,51 años (0,66-13,73).

La cifra media de TSH por la que fueron derivados fue $7,54 \pm 2,63 \mu\text{U/ml}$.

Presentaron anticuerpos antitiroideos positivos el 11%, bocio el 2% y se realizó ecografía tiroidea en el 29% de los casos.

El 75% de los pacientes se encontraban asintomáticos y el resto presentaban síntomas inespecíficos. Se inició tratamiento con levotiroxina en el 15% de casos. De éstos, 12 pacientes presentaban sintomatología, aunque inespecífica (astenia, hiporexia). Los diagnósticos más frecuentes fueron: Hipertiro-tropinemia asintomática 83%, Tiroiditis autoinmune 11% y 1 caso de hipotiroidismo primario no autoinmune.

	IMC normal	Sobrepeso / Obesidad
TSH mediana	$7.16 \pm 2.31 \mu\text{U/ml}$	$7.11 \pm 3.38 \mu\text{U/ml}$
Tratamiento con Levotiroxina	15 pacientes / total 68 pacientes (22%)	1 paciente / total 22 pacientes (7%)

Conclusiones:

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestra muestra (27%) es similar a la descrita en la literatura para la población pediátrica general (31 % en niños andaluces).

No hay diferencias estadísticamente significativas en el valor mediano de TSH entre el grupo con IMC normal y los pacientes con sobrepeso u obesidad. En nuestra muestra, los pacientes remitidos con TSH elevada y obesidad no tienen más riesgo de presentar hipotiroidismo, ya sólo 1 precisó tratamiento con levotiroxina (7%) , lo que supone un porcentaje incluso menor al del grupo de pacientes con IMC normal (precisaron tratamiento 15 pacientes (22%).

P1/D2D3-135

MONITOREO DE DESORDENES POR DEFICIT DE IODO (DDI) EN LA ZONA ANDINO PATAGONICA DE CHUBUT ARGENTINA

Jl. Telecha¹, F. Macayo¹, R. Pecora², D. Bernatene³, G. Sartorio⁴, H. Niepomniszcze⁵

⁽¹⁾Hospital Zonal Esquel, ⁽²⁾ Catedra de Bromatología y toxicología UNC,Cordoba, ⁽³⁾ Hospital S.Juan de Dios,Buenos Aires, ⁽⁴⁾ Division endocrinología Hosp R Mejia ,Buenos Aires,⁽⁵⁾ Division Endocrinología Hosp. de Clínicas UBA ,Buenos Aires

Un total de 444 alumnos de escolaridad primaria,de ambos sexos,fue estudiado en este monitoreo de bocio endemico en dos localidades de la zona andinopatagonica de la Prov de Chubut:Esquel(292 niños) y Cushamen (152 niños). La edad de los escolares oscilo entre 5 y 13 años. La palpacion tiroidea fue echa por el conjunto de los medicos participantes. La definicion del grado de bocio fue similar a la utilizada en otros relevamientos.Se determino la yoduria en muestras casuales de orinas emitidas por los niños una vez que fueron palpados (139 de Esquel y 133 de Cushamen). Se recolectaron 213 muestras de sal de consumo hogareño de Esquel y 144 de Cushamen,para medir su contenido en yodo. El examen palpatorio de los niños revelo la existencia de bocio grado 1 solamente. La prevalencia de bocio encontrada fue de 2,1% y de 3,3 en Cushamen. Los niveles de yoduria alcanzaron,en Esquel, una media de $238 \pm 119(\text{DS})\mu\text{g/L}$ y una mediana de $214 \mu\text{g/L}$,al tiempo que en Cushamen la media fue de $270 \pm 187\mu\text{g/L}$ y la mediana de $238\mu\text{g/L}$. El contenido de yodo de las sales aportaron los alumnos tuvieron un nivel adecuadode yodo,sobre todo en aquellas de consumo masivo.

De esta manera,observamos que en la ciudad de Esquelel promedio de yodoen la sal,tomada en conjunto,fue de $30,6 \pm 8,1\text{mg/kg}$,mientras que para Cushamenfue de $31,1 \pm 10,5\text{mg/kg}$.Al analizar las concentraciones de yodo $<15\text{mg/kg}$,observamos que fue del 3,0% en Esquel y del 7,4 % en Cushamen.Teniendo en cuenta la linea de corte del 10% que fija el Consenso sobre desordenes de yodo en Latinoamerica como valor optimo ,podemos observar que la situacion de ambas poblaciones es muy satisfactoria.Concluimos que en estas dos poblaciones de la zona andinopatagonica de la Provincia de Chubut ya no existe bocio endemico.

Paratiroides

P1/D2D3-136

HIPERCALCEMIA, ANEMIA Y FIEBRE DE CAUSA DESCONOCIDA EN PACIENTE HIPOPATIROIDEA

M.Salvador Cañibano, M.F. Cabrera Guedes, E. Fresán Ruiz, R. Molina Suárez, A. de Lucio Delgado, J.P González Díaz

Hospital Universitario de Canarias. San Cristobal de La Laguna

Introducción:

El hipoparatiroidismo se caracteriza por hipocal-

cemia (< 8,9 mg/dl, con albúmina normal). En los pacientes hipoparatiroides puede haber hipercalcemia, siendo la causa más frecuente la intoxicación por vitamina D aunque también se han descrito otras causas. A continuación, presentamos el caso de uno de estos pacientes.

Caso clínico:

Mujer de 14 años que ingresa por cuadro de dos días de evolución consistente en dolor en región costal izquierda, parestesias, temblor y rigidez de miembro inferior izquierdo. Como antecedentes personales destaca hipoparatiroidismo primario en tratamiento con calcitriol y carbonato cálcico con ingresos previos por crisis de tetania. Se realiza analítica sanguínea en la que destacan: hemoglobina 9,5 g/dL, Leucocitos 14,110/mm³, BUN 25 mg/dL, creatinina 1,9 mg/dL y Calcio 13,2 mg/dL así como orina en la que presenta datos de insuficiencia renal aguda pre-renal. Ante estos hallazgos, se inicia sueroterapia endovenosa y se ingresa para monitorización de calcemia y vigilancia clínica. Durante el ingreso, presenta picos febriles sin foco y pruebas microbiológicas negativas, así como persistencia del dolor costal izquierdo pese a tratamiento analgésico y aparición de edema en esa región. Además, se objetiva anemia progresiva hasta cifras de 7.2 g/dL, sin causa clara, con normalización del resto de parámetros. Se amplía estudio etiológico de anemia, encontrándose anisocitosis con reticulocitos normales sin parámetros de regeneración, ecografía abdominal sin alteraciones y radiografía de tórax en la que presenta condensación en región costo-frénica izquierda con derrame. Ante este hallazgo, se solicita ecografía y TAC torácico visualizándose lesión compatible con posible sarcoma de partes blandas costal. Finalmente se confirma el diagnóstico de sarcoma de Ewing con metástasis óseas y pulmonares.

Conclusión:

Pese a que las causas más frecuentes de hipercalcemia en pacientes hipoparatiroides, sean la intoxicación por vitamina D y la deshidratación, debemos de tener en cuenta todos los datos clínicos y analíticos para poder llegar a un correcto diagnóstico, ya que en ocasiones, dicho diagnóstico, podría ser vital.

P1/D2D3-137

UNA ENTIDAD INFRADIAGNOSTICA: HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR

A. barasoain¹, A. Aguayo², J. Guerrero Fernandez³, Ac. Barreda Bonis³

⁽¹⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón, ⁽²⁾ Hospital Cruces. Bilbao ⁽³⁾ Hospital La Paz. Madrid

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) constituye un trastorno genético que afectan al

complejo receptor calcio sensor (CASR) resultando en una hiposensibilidad relativa a la calcemia. El resultado es una hipercalcemia hipocalciúrica compensatoria por lo general leve y asintomática. Su prevalencia es desconocida y se estima 1/10000-100000, si bien, podría tratarse de un trastorno infradiagnóstico por su curso benigno o similitud con el hiperparatiroidismo primario.

Caso clínico

Niña de 17 meses remitida por valores repetidos de hipercalcemia leve (Calcio total: 10,7 mg/dl-11,4 mg/dl) Ausencia de poliuria, anorexia o estreñimiento. No se objetiva fatiga muscular, pérdida ponderal ni alteraciones comportamentales. AF: Convulsión e hipoglucemia neonatal persistente con sospecha de hipopituitarismo en tratamiento corticoideo durante 3 meses con resolución espontánea y estudio etiológico negativo. Discromatopsia congénita con buena evolución. No recibe suplementos vitamínicos.

Exploración: fenotipo normal con desarrollo físico (Peso: p37; Talla: p98) y psicomotor adecuado. TA: 110/60 (p75-90) con ausencia de deformidades óseas y calcificaciones cutáneas. Exploración ocular y dentición normal.

Pruebas complementarias:

Paciente: Calcio total: 10,8 mg/dl, Calcio iónico: 1,31 mmol/L, Fosforo: 5,8 mg/dl PTH: 44 pg/ml, 25OHVitD: 40,7 ng/ml 1,25OHVitD: 63 mg/ml FA: 288 mg/dl. Perfil tiroideo normal. En orina: Calcio micción espontánea: <5 mg/dl. FeCa: 0,4 % Cau/Cru: 0,14. Eco-renal: No se objetivan lesiones de nefrocalcinosis ni litiasis. Eco-paratiroidea: sin hallazgos.

Madre: Calcio total: 9,5 mg/dl Ca iónico: 1,19 mmol/L. PTHi: 50 pg/ml. Fe Ca: 0,8%. Padre: Calcio total: 9,8 mg/dl Ca iónico: 1,25 mmol/L. PTHi: 41 pg/ml. Fe Ca: 1,1%

El estudio genético objetiva mutación en heterocigosis AD de origen paterno generando un cambio 2956G>T con p.Arg986Ser en exón7 en el locus 3q21-25 descrito como polimorfismo asociado a la enfermedad

Conclusiones:

El diagnóstico de HHF se fundamenta en la combinación de criterios clínicos (Hipercalcemia + excreción urinaria calcio <5mmol/24h o fracción de excreción del calcio <0,012) + PTH normal o en el cuartil elevado) y antecedentes familiares, seguida de la confirmación mediante estudio genético. Su interés radica en el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario, aparentemente más frecuente en términos generales, pero no siempre fácil de diferenciar, ya que existe solapamiento en los parámetros clínicos y analíticos.

P1/D2D3-138**HIPERCALCEMIA HIPOCALCIURICA FAMILIAR: TRATAMIENTO CON CINACALCET**

MT Rodas Gallego, A. del Campo M. Padín Fontán
L. Rey Cordo J.L. Chamorro Martín A. Bao Corral

Hospital Alvaro Cunqueiro. EOXI Vigo

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) es un trastorno genético del metabolismo mineral. Se caracteriza por una hipercalcemia moderada durante toda la vida junto con normo o hipocalciuria y elevada concentración de hormona paratiroidea (PTH) en plasma.

La FHH suele ser asintomática, aunque se han descrito síntomas de fatiga, debilidad, sed excesiva y trastornos mentales. En la edad adulta puede aparecer pancreatitis recurrente, condrocalcinosis y calcificación vascular prematura.

Hay 3 tipos genéticos de FHH basados en su localización cromosómica. La FHH tipo 1 representa el 65% de los casos y es debida a mutaciones inactivantes en el gen CASR, en 3q21.1. Este gen codifica para el receptor sensor de calcio (CaSR, calcium-sensing receptor). La pérdida de función de CaSR da lugar a una reducción de la sensibilidad de las células paratiroides y renales a los niveles de calcio por lo que la hipercalcemia se percibe como "normal".

Caso clínico:

Varón de 10 años, sin antecedentes patológicos de interés. Es enviado por su pediatra para estudio al encontrar hipercalcemia en el estudio realizado por cefalea, con afectación del estado general e incapacidad para realizar sus actividades diarias.

Antecedentes familiares:

Tía materna: adenoma paratiroideo. Abuela paterna: tiroidectomía. Padres: calcemia normal.

Exploraciones complementarias:

Análítica: calcio 13 mg/dL, Fósforo 3,08 mg/dL; Calciuria 45 mg/24 horas; Ratio calciuria/creatinina <0.0001PTH: 67,61 pg/ml, 25 OH Vitamina D: 21 mmol/L

Ecografía tiroidea: Nódulo de 14x2x6,5mm en LTD, compatible con adenoma

Gammagrafía Sestamibi: No se observan áreas de tejido paratiroideo con captación de trazadores.

Resonancia cuello, cerebral, ecografía de abdomen sin alteraciones.

Estudio genético: Estudio del gen CaSR (3q21-25): Mutación en el exón 4: c.658C>T; p.Arg22pTrp en heterozigosis.

Evolución:

Afectación del estado general, cefalea que impide actividades diarias, hiperexcitabilidad.

Recibe tratamiento con analgesia, amitriptilina, sin mejoría.

Inicia tratamiento con cinacalcet, como uso fuera de ficha técnica, a dosis crecientes hasta 60 mg/dos veces al día. Evolución muy satisfactoria con normalización de niveles de calcio sérico. Al año de tratamiento permanece asintomático.

Conclusiones:

La hipercalcemia hipocalciúrica no siempre es un proceso benigno y asintomático.

En nuestro paciente el uso de cinacalcet permitió la remisión de la clínica asociada a hipercalcemia.

P1/D2D3-139**CÓLICO RENAL COMO DEBUT DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN NIÑA DE 9 AÑOS**

E.ruiz García, C. Carreras Abad, J. Perez Sanchez, I. Capel Flores, J. Rivera Lujan, R. Corripio Collado

Parc Tauli Sabadell. Hospital Universitari. Sabadell

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una entidad poco frecuente en pediatría. La forma de presentación más frecuente es la afectación secundaria a la hipercalcemia de órganos como el riñón y hueso.

Caso clínico

Paciente de 9 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consulta al servicio de urgencias por dolor lumbar compatible con cólico nefrítico de varios días de evolución. A su llegada, se realiza estudio de sangre y orina que objetiva hipercalcemia de 14mg/dL, Fósforo 4 mg/dL e hipercalcúria (índice Ca/creatinina de 0.36). Se inicia tratamiento para hipercalcemia con hiperhidratación y furosemina y se cursa ingreso para monitorización y estudio. En el estudio analítico se confirma hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo (PTH de 162 pg/mL).

Se realiza ecografía paratiroidea con imágenes compatibles con adenoma de paratiroides, confirmada con gammagrafía (marcador 99mTc-sestamibi) que muestra lesión paratiroidea única cervical derecha. Mantiene hipercalcemia sostenida entre 11-14 mg/dL, por lo que recibe 2 dosis de bifosfonatos. Controles electrocardiográficos dentro de la normalidad, con QTc mínimo de 0.33mseg. El vigesimoquinto día de ingreso se procede a la extirpación del adenoma paratiroideo, con monitorización de PTH intraoperatoria. Inmediatamente tras la intervención, se inicia tratamiento con Calcio y vitamina D oral (400UI), así como con vitamina D activa (0.25mcg/24h). Controles post-intervención objetivan descenso progresivo de los niveles de calcio, manteniéndose en niveles dentro de la nor-

malidad a las 18h de la extirpación, sin presentar complicaciones. Se retira vitamina D activa el 30º día post-intervención.

Comentarios

- El HPP es una entidad poco frecuente en pediatría.
- El niño (a diferencia del adulto) se suele presentar de forma sintomática, en su mayoría con afectación de órganos diana.
- Los bifosfonatos pueden ser útiles en el manejo de la hipercalcemia en espera de la cirugía.
- Resulta imprescindible un manejo interdisciplinar y valorar el beneficio de la cirugía por un equipo experto.

P1/D2D3-140

PACIENTE INMIGRANTE CON DEFORMIDADES ÓSEAS DE LARGA EVOLUCIÓN

E.Ropero Ramos, D. Alcudia Muñoz, V. Sanmartín Sánchez, S. Amoretti Cubero, C. Hornos Velázquez, R. Díez Martín

Hospital de Mataró (Mataró)

Introducción

El hiperparatiroidismo primario en niños es una entidad rara con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y posibles etiologías en contraste con la presentación en el adulto. En los niños las causas más importantes son el adenoma y la hiperplasia de paratiroides (familiares o esporádicos); siendo muy raros los carcinomas.

Caso clínico

Se presenta el caso de un niño original de Senegal, visitado a los 13 años en el servicio de Urgencias por el hallazgo en primaria de hipercalcemia y deformidades óseas en contexto de estudio del niño inmigrante orientado inicialmente como un raquitismo.

Presentaba importantes deformidades a nivel de EESS y EEII (genu valgo y antebrazos en sable) y talla baja (127 cm, - 4.25 DE). En el estudio analítico destacaba una hipercalcemia (calcio 12.7 mg/dL) con elevación de PTH (945 UI/l) y déficit de Vitamina D (25-Oh VitD, 10.67 mg/dL). Se realizó un estudio seriado ósea que evidenció un déficit generalizado y significativo de la mineralización ósea, rarefacción fisaria a múltiples niveles y presencia de fracturas de Looser-Milkman en ambas tibiae. En el balance de orina de 24 horas se detectó una hipercalcemia de 9.75 mg/Kg/día.

Se llevó a cabo una ecografía cervical que puso de manifiesto la presencia de un gran adenoma paratiroideo de 3 cm y se completó el estudio con una gammagrafía-sestaMIBI que confirmaba el hallazgo

ecográfico, sin encontrarse otras zonas con hipercaptación de contraste.

Ante el diagnóstico de Adenoma Paratiroideo se deriva a hospital de tercer nivel con servicio de cirugía pediátrica para exéresis del adenoma.



Conclusión

El adenoma del paratiroides es una entidad rara en la infancia que produce una gran morbilidad y secuelas permanentes como en el caso de este paciente. Por ello, la sospecha y el tratamiento temprano son esenciales. Dada la baja prevalencia en la infancia puede ser confundido con otras patologías más frecuentes sobretodo en el contexto del niño inmigrante. En estos pacientes, es importante descartar la presencia de otros tumores neuroendocrinos (MEN).

P1/D2D3-141

HIPOCALCEMIA POR PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO; NO SIEMPRE FÁCIL LA CORRECCIÓN

S.Nuevo Casals¹, L. Bilbao Gasó¹, G. Pérez², M. Riera¹, Ll. Galceran¹, M. Garriga¹

⁽¹⁾Althaia, Xarxa Assistencial Universitaria Manresa, FP, ⁽²⁾Hospital Universitario Araba-Txagorritxu. Vitoria

Introducción:

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) forma parte de un grupo heterogéneo de entidades clínicas que comportan la resistencia de la PTH en los tejidos diana. La forma más frecuente es el PHP Ia, causado por mutaciones inactivantes en heterocigosis (via materna) en el gen GNAS codificado de la proteína Gas, y asocia fenotipo Albright y resistencias hormonales múltiples (TSH, PTH, gonadotrofinas).

Caso clínico:

Niña de 9 años remitida desde traumatología por hipocalcemia grave. Antecedentes: parto a las 41SG, PN: 3330gr, sin incidencias en periodo neonatal. Residentes en otra población, con traslado a nuestra zona pocos meses antes. Controlada en traumatología por debilidad muscular e impo-

tencia funcional. Retraso psicomotor en seguimiento en psicología y neurología. Hipotiroidismo (diagnosticado en otro centro 4 años antes) en tratamiento sustitutivo. En exploración física destacan talla baja, braquidactilia, manchas café con leche y facies redonda. Peso: 30Kg, Talla: 123,5cm (-2,17DE), IMC: 19,6 (+0,4DE), Tanner: 1. Ante la sospecha clínica y bioquímica (Ca 5mg/dL, Ca iónico 2,3mg/dL, P 10,1mg/dL, PTH 384pg/mL) de PHP se inicia tratamiento con calcio y calcitriol, y se cursa estudio genético que confirma el diagnóstico encontrándose una mutación en heterocigosis, ya descrita, en el exón 5 con delección de 1 nucleótido (c.351delC) que conlleva una alteración de la pauta de lectura a partir del aminoácido 118 y la generación de una proteína truncada (p.Val118TrpfsX15). A pesar de un buen cumplimiento terapéutico y unos niveles normales de Mg, no presenta aumento significativo de niveles de calcio por lo que se aumenta la dosis de calcitriol (0,25mcg/12h) y se añade colecalciferol (2000UI/d) con mejoría progresiva posterior.

Comentarios:

La sospecha clínica del PHP será fundamental para el diagnóstico, inicio precoz del tratamiento y consejo genético. La hipocalcemia debida a PHP puede ser refractaria al tratamiento requiriendo dosis altas de Vitamina D para su corrección.

P1/D2D3-142

QUISTE PARATIROIDEO UNA CAUSA INFRECUENTE DE TUMORACIÓN CERVICAL ANTERIOR

P. Sevilla Ramos, M. Alija Merillas, F.J. Martín Gómez, C. Nafía Prada, A. Asensio Ruiz

H.U. Guadalajara, Guadalajara

Introducción:

Los quistes paratiroides son una causa infrecuente de tumoración cervical, habiéndose publicado unos 300 casos en la literatura. Suelen presentarse como masa cervical anterior asintomática o asociar síntomas compresivos. Normalmente son no funcionantes. Debe sospecharse ante un paciente con una masa cervical anterior en el que al realizar una PAAF se obtiene líquido transparente, confirmando el diagnóstico al detectarse PTH elevada en el líquido aspirado.

Caso Clínico:

Niña de 11 años sin antecedentes de interés remitida por sospecha de quiste tiroideo. Refería bultoma cervical anterior de 1 mes de evolución con molestias a la palpación. No presentaba clínica de hipo/hipertiroidismo ni de compresión local. La exploración física detectó masa de 2 cm de diámetro paratraqueal izquierda sin signos inflamatorios ni adenopatías cervicales.

ECO tiroidea: Lóbulos tiroideos de tamaño normal y estructura homogénea. En polo inferior de lóbulo tiroideo izquierdo se aprecia lesión quística de 31 mm que parece depender de él. Análisis sanguíneo incluyendo hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos normales. Se realizó PAAF de quiste obteniéndose 4 cc de material líquido transparente, PTH 644.8 pg/ml.

Tras confirmarse el diagnóstico de quiste paratiroides se realizó estudio de metabolismo fosfocálcico detectándose leve elevación de PTH: 113.5 pg/ml (55-88), en posible asociación a déficit de vitamina D (25-OH-Vitamina D 12 ng/ml), con calcio y fósforo normal. La paciente presentó mejoría inicial tras la PAAF con reducción del tamaño. Los valores de PTH y 25-OH-Vitamina D se normalizaron con suplementos de vitamina D. En meses posteriores aumento del quiste con aparición de síntomas compresivos por lo que a los dos años de diagnóstico se realizó resección quirúrgica. La evolución posterior fue favorable.

Conclusiones:

El quiste paratiroides es una entidad infrecuente que plantea el diagnóstico diferencial con nódulos tiroideos. La detección de PTH elevada (entre 50-50000 pg/ml) en el líquido aspirado del quiste se considera criterio diagnóstico. Debe realizarse estudio de metabolismo fosfocálcico ya que ocasionalmente pueden ser quistes funcionantes. El tratamiento de los quistes no funcionantes sintomáticos es la realización de aspirado del líquido mediante PAAF, en caso de quistes funcionantes o no funcionantes sintomáticos recurrentes puede realizarse resección quirúrgica.

Hipotálamo-Hipófisis

P1/D2D3-143

PANHIPOFISITIS POR HIPOFISITIS TUBERCULOSA

M.Ferrer Lozano, Diego Alvarez Ballano, Marta López Ubeda, Maria Guallar Larpa, Antonio de Arriba Muñoz, Jose Ignacio Labarta Aizpún

Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Introducción:

La hipofisitis constituye una lesión inflamatoria de la glándula y el tallo hipofisarios. Presentamos un caso de hipofisitis de presentación clínica semejante a la de una masa hipofisaria y de etiología inusual.

Caso clínico:

Niña de 13 años que consultó por diplopía, dolor ocular, cefalea, astenia y amenorrea secundaria de nueve meses. Presentaba una paresia del III par craneal derecho con limitación para la aducción

del ojo, ptosis y papiledema incipiente en el ojo derecho. La resonancia magnética nuclear craneal (RMN) mostró un aumento significativo de la adenohipófisis, con realce intenso tras la administración de contraste, así como ocupación del seno maxilar izquierdo. Mantoux y el quantiferon en sangre positivos. La radiografía de tórax y el TAC mostraron lesión tuberculosa pulmonar residual sin signos de actividad. Los cultivos y la PCR de *Mycobacterium Tuberculosis* en jugo gástrico fueron negativos. El estudio hormonal basal mostró disminución de TSH (0.32 uU/ml, vn: 0.34-0.56), T4 libre (0.52 ng/dl, vn: 0.58-1.64), cortisol (2.35 ug/dl, vn: 5-25), prolactina (1.33 ng/ml, vn: 3.34-26.72), LH: 1.77 mUI/ml, FSH: 5.5 mUI/ml, y estradiol 10 pg/ml. Niveles de IGF-1 e IGFBP3 normales. Se procedió al drenaje quirúrgico del seno maxilar, con PCR de *Mycobacterium tuberculosis* positiva, lo que permitió establecer el diagnóstico de sinusitis tuberculosa e hipofisitis tuberculosa por contigüidad. Se pautó tratamiento con corticoides, fármacos antituberculosos según pauta de TBC del sistema nervioso central y tiroxina. Presentó rápida mejoría con desaparición de la diplopia y del dolor ocular tras el drenaje sinusal y normalización de la oculomotricidad. Durante los 9 meses de seguimiento, persiste amenorrea y panhipopituitarismo con déficit de LH/FSH, ACTH, TSH y prolactina. En la actualidad la paciente lleva tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, tiroxina y estroprogestágenos.

Comentario: Las hipofisitis de causa tuberculosa suponen del 0.15 al 4% de todas las lesiones intracraneales. La clínica más frecuente es la cefalea, las alteraciones visuales y diversos grados de hipopituitarismo, semejando a un adenoma hipofisario. La afectación de los senos paranasales se asocia con frecuencia a las hipofisitis tuberculosas y en nuestro caso fue clave para llegar al diagnóstico. Queda por establecer el grado de reversibilidad del hipopituitarismo.

P1/D2D3-144

CARACTERÍSTICAS ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS Y TRATADOS DE TUMOR DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A.Perea Gutiérrez, M. El Kadaoui Calvo, C. Mora Palma, F. Carceller Benito, A. Sastre Urgellés, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son la primera causa de neoplasia sólida en la infancia y el segundo tumor más frecuente de forma global, después de las neoplasias hematológicas. Estos niños pueden presentar, bien en el momento del diagnóstico o bien como efecto secundario de los

tratamientos administrados, alteraciones endocrinológicas muy diversas.

Objetivo

Evaluar, en una serie de pacientes diagnosticados de neoplasia del SNC, la comorbilidad endocrinológica en el momento del diagnóstico, así como la repercusión tras la administración de tratamientos (cirugía, quimioterapia y radioterapia).

Material/métodos

Se recogen datos clínicos, antropométricos, analíticos y radiológicos de forma retrospectiva descriptiva, revisando las historias clínicas de pacientes seguidos en el servicio entre 1995 y 2015.

Resultados

Se revisan 35 historias clínicas, predominando el sexo masculino (54.3% varones, 45.7% mujeres). La edad media al diagnóstico del tumor fue de 7 años y 10 meses. El tipo histológico más frecuente fue astrocitoma de bajo grado (37%).

Al diagnóstico, dos pacientes presentaron clínica compatible con diabetes insípida central. Un paciente desarrolló pseudopubertad precoz, motivo por el cual se realizó prueba de imagen que objetivó el tumor. El resto de pacientes (91.5%) fueron diagnosticados por la clínica neurológica (cefalea, pérdida de visión, ataxia, etc).

El déficit hormonal más frecuentemente encontrado a lo largo de la evolución fue hipotiroidismo central (57.1%), adquirido tras la cirugía en el 90% de los casos. Un paciente desarrolla tras radioterapia atrofia tiroidea con hipotiroidismo primario.

4 pacientes presentaron en la primera consulta talla baja, constatándose en ese momento déficit de GH en 2 de ellos. Tras resección del tumor, otros 12 pacientes desarrollan déficit de GH. 8 pacientes (22.8%) presentan evolutivamente hipogonadismo hipogonadotropo, y 4 desarrollan pubertad precoz central frenada con análogos de GnRH (11.4%). Un caso presenta hipogonadismo hipergonadotropo tras tratamiento quimioterápico.

Un 20% de los pacientes en la última consulta presentan obesidad o sobrepeso.

Conclusiones

Las alteraciones endocrinológicas son frecuentes en pacientes diagnosticados de neoplasia del SNC. La supervivencia de estos pacientes oncológicos es cada vez mayor, por lo que se deben seguir a largo plazo por el riesgo de secuelas tras la administración de tratamientos agresivos.

P1/D2D3-145**COMPLICACIONES NEUROENDOCRINAS TRAS TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO GRAVE. IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO**

M.Royo Comez, A.I. Valladares Díaz, P. Ribes Hernandez

Hospital Infanta Elena. Valdemoro, Madrid.

Introducción

La incidencia de traumatismo craneal (TCE) entre los 5 y 14 años es elevada. Un TCE, principalmente moderado-grave, puede desarrollar hipopituitarismo. La clínica se instaura a veces de forma inmediata pero puede presentarse tiempo después. Los déficits más frecuentemente encontrados son de GH y de gonadotropinas, pudiendo desarrollar también diabetes insípida (DI) central transitoria o permanente. La sintomatología neurológica y hemodinámica derivada de las lesiones encefálicas y la gravedad de esta situación puede enmascarar manifestaciones de la insuficiencia hipofisaria, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente si no se diagnostica de forma precoz.

Caso clínico

Niña de 14 años con hipopituitarismo secundario a TCE grave, remitida a nuestra consulta para seguimiento. No otros AP de interés. Menarquia a los 13 años; ciclos regulares.

Durante su hospitalización en otro centro se detecta déficit de cortisol, diabetes insípida y amenorrea secundaria con LH baja, instaurándose tratamiento con hidrocortisona y desmopresina. Cuando llega a nuestra consulta presenta regular control hídrico, objetivándose diuresis entre 3-5l/día, polidipsia secundaria y astenia importante. Analítica de control: Na 145mEq/L, osmolaridad plasmática 302mOsm/Kg y osmolaridad en orina 121mOsm/kg. Cifras hormonales basales: ACTH 26.1pg/ml, Cortisol 23.54mcg/dl, FSH 7.76mUI/ml, LH 3.9mUI/ml, 17-Beta Estradiol 22.08pg/ml, eje tiroideo normal.

Se realizan controles semanales para ajustar tratamiento con desmopresina, consiguiendo adecuado control en la actualidad. Durante el seguimiento observamos exagerada ganancia de peso, con adiposidad central, cara de luna llena, giba cervical y TA en límite alto. Se retira progresivamente dosis de corticoide por Sd. Cushing iatrogénico, con control posterior de ACTH, cortisol basal y CLU normal.

Conclusion:

El retraso en el diagnóstico y tratamiento de una insuficiencia hipofisaria durante la fase aguda del TCE puede incrementar la morbi-mortalidad en estos pacientes.

Tras el alta de un paciente con TCE moderado-grave se debe realizar seguimiento neuroendocrino,

ya que pueden presentar alteraciones hipofisarias transitorias o tardías y/o complicaciones durante el tratamiento, como en el caso de nuestra paciente.

La DI, en muchos casos, es difícil de controlar debido a la regular absorción del tratamiento oral, con frecuentes descompensaciones, y requieren un seguimiento estrecho.

Se necesitan protocolos estandarizados de seguimiento dirigidos a estos pacientes.

P1/D2D3-146**PUBERTAD PRECOZ CENTRAL SECUNDARIA A HAMARTOMA HIPOTALAMICO. APORTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE CASUÍSTICA DE LA SEEP**

S.Berrade Zubiri, M. Chueca Gindulain, T. Durá Trave, I. Naberan Mardaras, A. Amezcua Tirapiguí, A. Justo Ranera

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

El hamartoma hipotalámico es una malformación congénita, no neoplásica, formada por una masa heterotópica que contiene neuronas secretoras de GnRH. Normalmente es una lesión pequeña, de 0.5 a 2 cm, localizada en la línea media por debajo del tuber cinereum o en el tercer ventrículo. La prevalencia estimada es de 1:200000, y puede manifestarse clínicamente como pubertad precoz o como crisis epilépticas gelásticas refractarias al tratamiento

Presentamos un caso recientemente diagnosticado en nuestra unidad, revisando al mismo tiempo los casos publicados en la SEEP en los últimos 20 años.

Caso clínico

Varón de 9 meses remitido por su pediatra al detectar en la revisión de salud un importante aumento del tamaño del pene, acompañado de un excesivo crecimiento y cambio de voz. No crisis gelásticas ni signos de HTEC. Antecedentes: primer hijo de padres sanos, de origen marroquí. Embarazo controlado, parto y periodo neonatal normal. A los 6 meses de edad se traslada a Marruecos para realizar circuncisión, que al parecer cursa sin complicaciones.. Exploración: Peso: 11.5 kg (sds: +2); talla: 78.3 cm (sds:+2.2) Estadío de Tanner: G3,P2, testes 5 cc., Resto normal. Estudio hormonal basal: LH: 5.67 mUI/ml, FSH: 1.6 UI/L; .Testosterona: 8.22 ng/ml. Andrógenos suprarrenales y b.hcG normales. Con el diagnóstico de pubertad precoz central se solicita una RNM urgente que muestra una lesión nodular pediculada de 8 mm compatible con hamartoma hipotalámico. Se inició tratamiento con análogo de LH-RH con buena respuesta clínica, normalizando los valores hormonales

Revisión:

desde el año 1995, se han comunicado en la SEEP 11 casos de pubertad precoz secundaria a HH: 7 niñas y 4 niños, con edades comprendidas entre los 18 meses y 5.8 años. Todos ellos han presentado una respuesta favorable al tratamiento médico, sin precisar cirugía

Conclusiones:

1) Los HH representan una causa rara de pubertad precoz central, tal y como se atestigua con las escasas publicaciones presentadas en congresos y cursos de la SEEP.

2) El tratamiento con análogos LHRH resulta muy eficaz para frenar los signos de pubertad, a diferencia de las manifestaciones neurológicas, que son de difícil control con tratamiento médico.

P1/D2D3-147

RECAIDA PRECOZ DE ADENOMA HIPOFISARIO, A PROPÓSITO DE UN CASO

MJ. Olmos Jiménez, A.M. González Fernández, F.J. Chicano Marín

Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier, Murcia

Introducción:

La enfermedad de Cushing es poco frecuente en la edad pediátrica y el seguimiento postquirúrgico en ocasiones es poco conocido para los endocrinólogos pediátricos. El caso que presento se trata de una paciente intervenida de adenoma hipofisario con una recaída precoz.

Caso clínico:

Niña de 11 años de nacionalidad cubana que derivan desde atención primaria por signos y síntomas sugestivos de hipercortisolismo (facies de luna llena, estrías, debilidad y amenorrea secundaria). Se determina cortisol libre urinario (CLU) en tres muestras consecutivas de orina de 24 horas con valores elevados y realiza cortisol en plasma y orina se objetiva pérdida del ritmo circadiano del cortisol confirmando el diagnóstico de hipercortisoluria. La presencia de ACTH no suprimida indicaba que se trataba de un síndrome de Cushing ACTH dependiente. Se realizó una prueba de supresión con dosis altas de dexametasona que sugería origen hipofisario. En RMN hipofisaria se confirma la presencia de un microadenoma.

Se realiza exéresis quirúrgica vía transesfenoidal, con diuresis y natremia normales postcirugía presentando un cortisol basal tras la intervención de 8.9ug/dl. A las 36 horas comienza con náuseas, mareo y vómitos por lo que se pauta tratamiento con hidrocortisona.

A las 4 semanas de la intervención se suspende tratamiento con hidrocortisona y se evalúa el eje corticosuprarrenal mediante test de ACTH con resultado normal. Se suspende hidrocortisona sin incidencias. Mejora la clínica y el estudio hormonal al mes y tres meses postcirugía es compatible con enfermedad de Cushing en remisión (CLU normal, descenso de cortisol salival nocturno >50% y basal <1.8ug/dl tras la administración de 1 mg de dexametasona). En RMN a los 3 meses presenta imagen sugestiva de adenoma que neurocirugía interpreta como artefacto postquirúrgico.

A los 6 meses comienza de nuevo con síntomas y CLU elevado con imagen compatible con adenoma en RMN por lo que se pauta ketoconazol en espera de reintervención.

Conclusiones:

Ante la frecuente recurrencia de los adenomas hipofisarios en edad pediátrica es importante el seguimiento postoperatorio estrecho. Los niveles de cortisol basal elevados postquirúrgicos y la necesidad de tratamiento sustitutivo un corto de tiempo son marcados pronósticos de recidiva.

P1/D2D3-148

UTILIDAD DE LAS PSICOFÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD HIPOTALÁMICA

MC.Azcona San Julián¹, A. Navedo de las Heras², A. Catalán Lambán², F.J Aguilar Gómez-Cárdenas³, J.L. León Falcon², A. Ochotorena Eliceagu²

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra/Unidad Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, ⁽³⁾ Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción:

La obesidad hipotalámica (OH) es una enfermedad secundaria principalmente a lesión del hipotálamo, centro regulador de la homeostasis energética. Los pacientes con OH desarrollan trastornos de la conducta alimentaria, alteraciones de la composición corporal y del perfil cardiometabólico, que no responden con efectividad a las modificaciones higiénico-dietéticas y conductuales.

Objetivos:

describir la evolución de la OH en pacientes seguidos desde la infancia hasta la adolescencia/adulthood, en una unidad de endocrinología pediátrica. Valorar el efecto de la farmacoterapia en el índice de masa corporal (IMC) y en la conducta alimentaria.

Pacientes, material y métodos: estudio retrospectivo transversal de diez pacientes (siete mujeres y tres varones) diagnosticados de OH y valorados

desde el diagnóstico etiológico por un equipo multidisciplinar. Se recogieron bianualmente los datos antropométricos, clínicos y los tratamientos farmacológicos utilizados. Para evaluar la conducta alimentaria se aplicó el cuestionario de Tanofsky-Kraff, 2008 (Eating in the Absence of Hunger Questionnaire, EAHQ).

Resultados:

las causas más frecuentes de OH fueron de origen tumoral: dos astrocitomas pilocíticos, un neurocitoma hipotalámico, un astrocitoma fibrilar anaplásico y un craneofaringioma. Cuatro pacientes presentaban síndrome de Prader-Willi y una había padecido meningitis neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Los pacientes diagnosticados de tumores fueron intervenidos quirúrgicamente al menos una vez y sólo dos recibieron radioterapia. Tres pacientes desarrollaron hipopituitarismo parcial y dos panhipopituitarismo. Todo ellos recibieron tratamiento hormonal sustitutivo. Los fármacos que produjeron disminución del IMC ($p < 0,05$) y modificaciones estadísticamente significativas en la conducta alimentaria fueron: metilfenidato en cuatro pacientes, dextroanfetamina en uno, fluoxetina en dos y topiramato en uno.

Conclusión:

Los pacientes con OH desarrollan ganancia ponderal rápida y difícil de controlar. La intervención psico-nutricional de estos pacientes debe instaurarse precozmente. La evidencia del uso de farmacoterapia en esta enfermedad es limitada. Algunos psicofármacos pueden ser útiles en esta patología para disminuir o estabilizar el peso y tratar otras comorbilidades. Es necesario realizar ensayos clínicos adecuados que evalúen la efectividad de la farmacoterapia, así como definir nuevas dianas terapéuticas.

P1/D2D3-149

INCIDENTALOMAS HIPOFISARIOS EN PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

L. Miñones Suárez, V. Díez Bayona, D. Ibáñez Muñoz

Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra

Introducción

El origen de la pubertad precoz central en las niñas suele ser idiopático, sin embargo, hasta el 10% de las pacientes presentan lesiones hipofisarias. Establecer una relación etiológica entre estas lesiones y el inicio del desarrollo puberal ofrece interrogantes, y su evolución a largo plazo es incierta.

Casos clínicos

Niña de 8 años y 2 meses con telarquia de 14 meses de evolución, sudoración de tipo apocrino y

velocidad de crecimiento incrementada durante el año previo. Su desarrollo puberal correspondía al estadio IV de Tanner. Su talla era de 139,8 cms (+1,72 SDS; +3,72 SDS con respecto a talla diana). Su edad ósea (estándares de Greulich y Pyle), era de 11 años. El estradiol fue de 54 pg/mL, la LH basal de 2,59 mUI/L, y alcanzó un pico tras administración de LHRH de 38,23 mUI/L. La función tiroidea y andrógenos suprarrenales fueron normales. La ecografía abdominopélvica mostró ovarios de tamaño normal con folículos de 9 milímetros. En la RMN se detectó un microadenoma de 5 mm en hipófisis anterior no secretor. Inició tratamiento con triptorelina 93 µg/kg/mes. Tras un año de seguimiento, la velocidad de crecimiento descendió y el microadenoma ha permanecido sin cambios.

Niña de 8 años y 4 meses con telarquia iniciada a los 7 años y desarrollo puberal en estadio III de Tanner. Su talla era de 146,3 cms (+2,75 SDS). Su edad ósea correspondía a 11 años. La LH basal era de 1,96 mUI/L y tras administrar LHRH se objetivó un pico de 16,92 mUI/L. El estradiol era de 43 pg/mL. Los ovarios eran de 25 milímetros de diámetro con folículos de entre 5 y 8 milímetros. La RMN cerebral mostró una hipófisis aumentada con un quiste de la hendidura de Rathke que ha permanecido estable tras 6 meses de seguimiento.

Conclusiones

Los incidentalomas hipofisarios en edad pediátrica suelen ser lesiones independientes de la endocrinopatía que motivó su estudio y raramente están asociados a hipersecreción de gonadotropinas. Sin embargo, consideramos preciso realizar seguimiento estrecho de estos pacientes para detectar posible sintomatología neurológica y valorar cambios de la lesión inicial.

P1/D2D3-150

A PROPÓSITO DE UN CASO DE DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

M. Marbán Calzón, A. González Jimeno, A. García Bermejo, L. Domínguez Hidalgo, D. Martín Castiblanco, A. Muñoz Serrano

Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real

Introducción:

La diabetes insípida central (DIC) se caracteriza por un déficit de secreción de hormona antidiurética (ADH), siendo la poliuria-polidipsia sus síntomas principales. Patología poco frecuente en edad pediátrica (prevalencia 1:25000), se han descrito una gran variedad de entidades causantes: neoplasias, trastornos inflamatorios, autoinmunes, infecciones, traumatismos y alteraciones genéticas.

Según las series, inicialmente, en un 12- 54% de casos, no identifican la causa, clasificándose como DIC idiopática.

Caso clínico:

Paciente varón de 8 2/12, sin antecedentes personales de interés, ingresa para estudio por poliuria-polidipsia, nicturia, anorexia y astenia de 1 mes de evolución.

En la exploración física presenta hábito asténico con fenotipo normal. Antropometría: peso 23.7 Kg (-0,98 DE); talla 125 cm (-1,02 DE) e IMC 15,17% (-0,75 DE). En la primera analítica se observa una osmolaridad plasmática 302 mOsm/Kg, sodio basal 140 mEq/l y los siguientes datos urinarios: densidad 1000, osmolaridad 113 mOsm/Kg y diuresis 4050 ml/día (7,3 ml/Kg/h). Se realiza estudio analítico básico, perfil hormonal (hormonas tiroideas, IGF-1, IGFBP-3, LH/FSH, Prolactina, cortisol) y valoración por Oftalmología, todo normal.

El test de privación acuosa muestra hiperosmolaridad plasmática con hiposmolaridad urinaria mantenida. Respuesta adecuada a la desmopresina con concentración urinaria y descenso de la diuresis. Niveles de vasopresina muy bajos (2,4 pg/ml) para osmolaridad plasmática (312 mOsmol/Kg). En la RMN craneal se evidenció una glándula hipofisaria de tamaño normal, con ausencia de señal en la neurohipofisis sin otros hallazgos. Se completó el estudio con marcadores tumorales y radiografía de cráneo que no mostraron alteraciones.

Con el diagnóstico de DIC idiopática, se inició tratamiento con desmopresina, remitiendo la sintomatología. Actualmente (20 meses de seguimiento) continúa con evolución favorable y administración del tratamiento pautado, así como controles clínicos, hormonales y RM.

Conclusiones:

La DIC puede ser la primera manifestación de una afectación orgánica. Como factores de riesgo de asociación a organicidad en las DIC idiopáticas: edad menor de 5 años, asociación de otros déficits de hormonas hipofisarias, engrosamiento del tallo hipofisario y/o disminución del tamaño de la adenohipofisis en RMN. Dado que en las formas idiopáticas el diagnóstico se obtiene por exclusión, se recomienda seguimiento mediante pruebas de imagen y marcadores tumorales.

P1/D2D3-151

HIPERNATREMIA RECIDIVANTE; CUANDO EL MECANISMO DE LA SED FALLA

NM.Portero García, M.B. Jiménez Crespo, M.J. Gallego Alcaide, M.J. Peláez Cabrera, N.R. Rivera Sánchez, J.L. Moreno Salgado

Complejo Hospitalario Universitario Huelva. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Introducción:

Diabetes insípida enfermedad rara producida por falta absoluta o relativa de secreción o acción de hormona antidiurética, originando poliuria con gran volumen de orina diluida.

La diabetes insípida central es ocasionada por afectación del sistema hipotálamo-neurohipofisario. Diagnóstico diferencial entre los estados poliúricos. En la diabetes insípida adipsica el manejo es complicado, fallando el mecanismo de la sed y no hay ingesta de líquido para corregir la hiperosmolaridad sanguínea, aumentando el riesgo de deshidratación e hipernatremia.

El tratamiento de elección es desmopresina e ingesta controlada de líquidos.

Caso clínico:

Niño de 5 años en seguimiento desde etapa neonatal.

Fenotipo dismórfico, retraso psicomotor moderado. Agenesia de cuerpo caloso y microcefalia. Curva de peso aplanada, dificultades de alimentación, precisando de SNG los primeros meses de vida. Con 13 meses indicamos dispositivo de gastrostomía y nutrición enteral con débito continuo.

A los 14 meses ingresa por deshidratación hipernatémica y gastroenteritis aguda (sodio de 177 mEq/L y osmolaridad de 380 mOsm/L en plasma) resolviéndose con rehidratación intravenosa.

Con 17 meses reingresa por deshidratación hipertónica severa y afectación neurológica coincidiendo con cuadro febril (Na 210 mEq/L y osmolaridad 443 mOsm/L en plasma) precisando ingreso en UCI y rehidratación intravenosa. Los siguientes meses acude en dos ocasiones a Urgencias por irritabilidad, constatándose niveles elevados de sodio en sangre y diuresis amplia en contexto de cuadros infecciosos.

Se sospecha diabetes insípida, ingresa para estudio. Se revisa técnica de alimentación que era correcta y se indica prueba de sed que resulta positiva a las 6 horas con respuesta positiva a la administración de desmopresina. Durante la prueba existe una ausencia de sensación de sed a pesar de niveles elevados de sodio y osmolaridad, estableciéndose el diagnóstico de diabetes insípida adipsica. Completamos estudio con RMN craneal área selar que confirmó el diagnóstico de ausencia de señal en neurohipofisis.

Iniciamos tratamiento con desmopresina nasal y balance estrecho de líquidos diario con estabilización del paciente no precisando nuevos ingresos.

Conclusiones:

Realizar controles seriados de sodio en plasma para evitar hipernatremias mantenidas.

Pautar ingesta fija de líquidos según balance hídrico.

Sospechar en niños con alteraciones de línea media y deshidratación hipotónica.

P1/D2D3-152**PANHIPOPITUITARISMO EN NUESTRO HOSPITAL EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS**

R. Quiroga González¹, L. Reguerra Santos¹, A. Díaz Moró², C. Rodríguez Fernández¹, P. Prieto Matos³, M. Muñiz Fontán¹

⁽¹⁾ Complejo Asistencial Universitario de León, ⁽²⁾ C.S. Cistierna, ⁽³⁾ Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

Introducción:

El panhipopituitarismo es un síndrome clínico por la deficiencia de varias hormonas, por afectación de la hipófisis o del hipotálamo. Su etiología es múltiple, pudiendo responder tanto a causas genética, adquirida o idiopática.

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo y descriptivo de los casos diagnosticados en nuestra unidad en un periodo de 5 años (enero de 2010 – diciembre 2015). Se recogieron datos clínicos y epidemiológicos de las historias clínicas en el momento del diagnóstico y tratamiento posterior.

Resultados:

Se registraron 4 casos en nuestro hospital entre Enero de 2010 y diciembre de 2015. El 75% son niñas. La edad media al diagnóstico: 6,21 ±5,14 años (mínima 2 meses y máxima 11,7 años). Todos presentaban clínica endocrinológica (50 % poliuria, polidipsia y disminución de la velocidad de crecimiento, 25% disminución de la velocidad de crecimiento aislada y el 25% restante, hipoglucemia neonatal), si bien en uno de ellos, el diagnóstico se precipitó por episodio agudo de cefalea y vómitos. Los diagnósticos tumorales fueron craneofaringioma, teratoma maduro, germinoma metastásico (además de en la hipófisis, nódulos milimétricos en ambos lados del septo interventricular en las astas frontales, en el foramen de Magendie y glándula pineal) y probable germinoma (nódulo de pequeño tamaño en tallo hipofisario).

Dos de los pacientes precisaron tratamiento quirúrgico (uno con resección total y otro subtotal). Uno recibió tratamiento radioterápico con desaparición total de la masa tumoral, y en el otro, se mantiene actitud expectante ante tumor de pequeño tamaño estable. En la actualidad el 50% recibe

tratamiento con rGH. Se retiró en uno de los pacientes ante aumento de tamaño de masa tumoral y otro paciente que está en espera de iniciar el tratamiento, tras finalización de radioterapia. El 100% recibe tratamiento con L-tiroxina. El 75% con hidrocortisona. El 50% recibe tratamiento con desmopresina. El 25% recibe tratamiento sustitutivo de la pubertad.

Conclusiones:

El panhipopituitarismo puede ser secundario a varias etiologías, si bien en nuestro hospital todos han sido secundarios a masa tumoral. El motivo más frecuente de consulta fue la talla baja (75%), siendo el defecto hormonal más frecuente GH y TSH (100%), seguido de ACTH (75%).

Suprarrenales**P1/D2D3-153****SANGRADO VAGINAL DEBIDO A UN QUISTE OVARICO EN NEONATO AFECTO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA CLÁSICA**

R. Tomasini, D. Sanchez Garvín, R. Puigarnau Vallhonrat, A. Pizà Oliveras, E Lopez Quesada

Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa. Barcelona

Introducción:

Los quistes ováricos aparecen habitualmente en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), sin embargo no son muy frecuentes en el período neonatal. Se han visto asociados a patologías maternas y frecuentemente en adultos con HSC no clásica debida a déficit de 21OHD.

Paciente:

RNT, parto eutócico EG 39 semanas, sin complicaciones, que se ingresa en neonatos para estudio de genitales ambiguos. Se realiza analítica donde se evidencia Na en el límite bajo con hiperpotasemia, valores de testosterona elevados (14,06ng/ml) así como de 17 OH progesterona (119,95 ng/ml).

Cariotipo urgente: 46XX y ecografía donde se evidencia hiperplasia de glándulas SR. Se inicia tratamiento con Hidrocortisona, mineralocorticoides y posteriormente suplementos de ClNa. Se confirma genéticamente dos deleciones en dos alelos del gen CYP21A2 en heterocigosis asociado con pérdida salina.

A los 4 meses se deriva la niña a urgencias por presentar un sangrado vaginal abundante y telarquia bilateral. Se realiza analítica con resultados de LH 0,253UI/l; FSH 2,49UI/l; estradiol 119pg/ml. En la ecografía se evidencia un útero y ovarios no acordes a la edad del paciente y un quiste ovárico derecho de 52x42mm.

Procedimientos:

Debido a la posibilidad de torsión ovárica se realiza punción y aspiración del quiste bajo sedación y control ecográfico, drenándose 60 ml de líquido claro que no muestra atipia celular al estudio anatómopatológico. Se realiza también un test de Luforan con pico de LH de 3.52 UI/L y FSH 14.58 UI/L. No presenta más sangrados e involuciona la telarquia con valores estradiol menores a 25 pg/ml.



Conclusiones:

Hay muy pocos casos descritos de quistes ováricos en neonatos con HSC clásica con pérdida salina en el período postnatal. En los casos publicados la principal hipótesis es que la exposición intrauterina excesiva a andrógenos SR y posterior normalización de los niveles luego del tratamiento esteroideo en los primeros meses de vida; produce un feedback que estimula el eje gonadal y aumenta las gonadotrofinas.

En la mayoría de los casos publicados los quistes ováricos involucionan espontáneamente, aunque es recomendable drenar los quistes de gran tamaño.

P1/D2D3-154

MÚLTIPLES DELECIONES EN GEN CYP21A2

I. Mulero Collantes¹, S. Martin Armentia², C. Escribano García², S. Marin Urueña², R. Izquierdo Caballero², F. Centeno Malfaz²

⁽¹⁾ Hospital Universitario Río Hortega. Servicio de Pediatría. ⁽²⁾ Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Introducción.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) tiene una herencia autosómica recesiva. El 70-80% de los alelos afectados poseen una microconversión (mutación puntual) mientras que el 20-30% tienen grandes deleciones y conversiones.

Caso clínico:

Recién nacido que ingresa para estudio de genitales ambiguos. Antecedentes familiares: Tmadre 158

cm, menarquia 12 años. Tpadre 173 cm, desarrollo normal. Hermano sano. No refieren problemas relacionados con el desarrollo, exceso de vello o síndrome de ovario poliquístico en ningún miembro de la familia. Antecedentes personales: 2^a/2. Embarazo normal, no ingesta de fármacos. Cesárea electiva a las 38+6 semanas de gestación. Peso RN 3595 g. Talla RN 51 cm (DS). Pcef 34.5 cm (DS). En paritorio se aprecian genitales de aspecto masculino, con escroto bien formado pero con criptorquidia bilateral, impresionando de pene con hipospadias extremo. Pruebas complementarias: Cariotipo 46 XX. A las 48 horas de vida: 17 OH progesterona >38 ng/ml, ACTH >1250 pg/ml, DHEAS 298 mcg/dl, cortisol 11.7 mcg/dl, 11 desoxicortisol 10.9 ng/ml. Pruebas metabólicas: 17 OH progesterona elevada. Glucemias e iones hasta entonces normales. Ecografía de abdomen con engrosamiento difuso de ambas suprarrenales con morfología conservada. Resto normal incluyendo órganos genitales.

Se inicia tratamiento con hidrocortisona 5 mg/día al 5º día de vida y posteriormente fluorhidrocortisona (0.06 mg/día) más suplementos de cloruro sódico. Estudio del gen CYP21A2 (MLPA): Mutación Gln318Stop en estado hemicigoto (fenotipo severo) y grandes deleciones en estado heterocigoto 1,2,3,4,6 y 7 (fenotipo severo). El padre es portador de la mutación Gln318Stop y la madre y hermano poseen las mismas deleciones en un alelo. En la actualidad presenta cifras de tensión e iones normales con adecuada ganancia ponderal y disminución de la cifra de andrógenos.

Discusión.

En la HSC es frecuente que los pacientes sean heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, con distintas mutaciones en cada alelo. Las grandes deleciones y conversiones representan el 25-30% de las alteraciones encontradas en pacientes con déficit clásico de 21 hidroxilasa. La otra mutación que presenta nuestra paciente (Gln318Stop) aparece en un 15% aproximadamente de las formas clásicas. Dicha mutación en un porcentaje elevado (por encima del 80%) se asocia a duplicaciones del gen CYP21A2.

P1/D2D3-155

DIAGNÓSTICO TARDÍO DE LA DEFICIENCIA CONGÉNITA DE 21-HIDROXILASA: TRATAMIENTOS COADYUVANTES

MC. Azcona San Julián¹, A. Navedo de las Heras², A. Ochotorena Elicegu², A. Catalán Lambán², J.M. Martos Tello³, A. Gutiérrez Macías³

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra/Unidad Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, ⁽³⁾ Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción:

la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad muy frecuente en endocrinología pediátrica y el 95% de los casos muestran déficit de 21-hidroxilasa (D-21-OH). Los pacientes con HSC clásica presentan desde el nacimiento o primeros meses de vida insuficiencia suprarrenal, asociada frecuentemente a pérdida salina y/o virilización de grado y tiempo de aparición variable.

Objetivos:

describir el beneficio de tratamientos coadyuvantes: inhibidores de aromatasa, flutamida y hormona de crecimiento (GH) mediante uso compasivo, en un paciente diagnosticado tardíamente de HSC.

Material y métodos:

varón diagnosticado y tratado desde los 4 años de HSC por D-21-OH, tras detectar inicio de vello púbico y aumento de tamaño del pene. A los 4,6 años consulta por aumento del volumen testicular. El estudio del gen de la 21-hidroxilasa mostró una mutación puntual (Ile172Asn) en homocigosis. Ambos padres eran portadores de una mutación severa. Las tallas familiares fueron: padre, 172cm; madre, 166cm (talla diana: 175cm) y hermano, 175cm. La edad ósea calculada mediante Greulich-Pyle a los 4 años de edad cronológica fue 8,5 años y el pronóstico de talla muy inferior a su talla diana. Se indicó tratamiento con análogos de GnRH. A pesar de este tratamiento asociado a hidrocortisona y fludrocortisona, la pubertad no regresaba, los niveles de andrógenos permanecían elevados y presentaba aumento de libido. Por ello y debido a su avanzada edad ósea inició a los 6,7 años tratamiento con flutamida e inhibidor de la aromatasa. A los 7,6 años de edad se detectó retraso del crecimiento (velocidad de crecimiento anual.

Conclusiones:

la HSC puede pasar desapercibida al nacimiento. El mal pronóstico de su diagnóstico tardío puede tener solución, gracias a administración de tratamientos aplicados por vía compasiva y monitorizados con cautela y prudencia. Es necesario implantar el despistaje genético de esta enfermedad en toda la población.

P1/D2D3-156**TUMOR VIRILIZANTE EN UN NIÑO DE 9 AÑOS**

G. Sebastiani, R. Carrasco Torrents, M. Torres La-cruz

Hospital de Nens, Barcelona

Introducción:

Los tumores de la corteza suprarrenal son una entidad rara en la infancia, tienen una presentación heterogénea y la patogenia todavía es en parte

desconocida. Pueden ser aislados o presentarse asociados a otras entidades.

Pacientes y métodos:

Presentamos el caso de un paciente de 9 años y 6 meses, sin antecedentes de interés, que acude a consulta de endocrinología por pubarquia de 2 meses de evolución y aparición de acné facial. A la exploración presenta una talla de 142cm, peso de 33 Kg y una velocidad de crecimiento de 6cm/año, destaca vello púbico y axilar en estadio 2 de Tanner y testículos de 3cc (prepuberales).

Resultados:

Se realiza analítica que destaca DHEAS 800,4 mcg/dl, y Androstendiona 2,37ng/ml, FSH, LH y testosterona bajos, la edad ósea es de 12 años y 6 meses (3 años adelantada). Dado el resultado de la analítica se realiza ecografía suprarrenal que destaca nódulo sólido en área suprarrenal derecha de 31mm X 31mm. Se efectúa TAC abdominal que confirma lesión nodular sugestiva de tumor suprarrenal derecho. Se realiza resección quirúrgica de la masa y la anatomía patológica es sugestiva de adenoma benigno de la suprarrenal. Buena evolución postquirúrgica con normalización de los andrógenos suprarrenales. El estudio genético descarta la presencia de una mutación en el gen supresor tumoral p53. Actualmente realiza controles en consulta externa y se encuentra asintomático, se ha realizado resonancia magnética abdominal de control que confirma desaparición completa de la masa tumoral.

Conclusiones:

Los tumores de la corteza suprarrenal son muy raros en la infancia y se pueden asociar a mutación activadora en el gen supresor tumoral P53 (TP53) (Sdr. Li Fraumeni). Es difícil la diferenciación entre Carcinoma y Adenoma, dado que el estadio depende del tamaño tumoral, de la diseminación y de la normalización de los niveles hormonales post-Intervención. En nuestro caso se trató de un adenoma benigno y el estudio genético salió negativo.

P1/D2D3-157**ESPONDILOLISIS Y ESPONDILOLISTESIS EN NIÑO PREPUBERAL CON HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA DURANTE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA AROMATASA**

NK. Jaimes Fajardo¹, M Clemente Leon², C Garcia Fontecha², A Campos Martorell², D Yeste Fernandez², A Carrascosa Lezcano²

⁽¹⁾ Servicio Endocrinología Pediátrica Hospital Vall d'Hebron, ⁽²⁾ Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción:

El manejo de algunos pacientes con formas clásicas de HSC resulta difícil porque requieren dosis exce-

sivas de glucocorticoides para suprimir la hiperproducción androgénica, lo cual lleva a la disminución de la velocidad de crecimiento y un mal pronóstico de talla final. En estos casos seleccionados puede estar indicado el uso de inhibidores de la aromatasa (IA) con el objetivo de reducir la dosis de glucocorticoides sin que el hiperandrogenismo subsiguiente aumente de la edad ósea.

Descripción clínica:

Paciente de 6 años de edad afecto de Hiperplasia Suprarrenal Congénita Virilizante Simple diagnosticado a los 2 años 7 meses de vida por pubarquia con edad ósea de 8 años y 17OH progesterona >51ng/mL (VR 0.05-1.6ng/dl). Estudio genético CYP21A heterocigosis compuesta Prol30Leu/Intr2. Requirió dosis altas de hidrocortisona (20mg/m²/día) para obtener una adecuada supresión adrenal con la consiguiente reducción de la velocidad de crecimiento (1.2cm/año - 6.2DE). A los 4 años de edad se inició IA. Durante el tratamiento se realizó seguimiento de la salud ósea mediante densitometrías óseas (DEXA) 0.678g/cm² (+0.5DE) y radiografías simples de columna dorso lumbar seriadas. A los dos años de tratamiento con una edad ósea de 10 años y sin síntomas se diagnosticó espondilólisis y espondilolistesis por una Rx de control. RMN columna lumbar: espondilólisis L5 bilateral con mínima espondilolistesis anterior grado IL5-L1 y discrota pseudoprotusión discal.

Desconocemos si los IA han contribuido a la espondilólisis y espondilolistesis dado que esta patología es infrecuente a la edad de 6 años pero si es más común en pacientes mayores de 10 años que es la edad ósea de nuestro paciente en el momento del diagnóstico.

Conclusiones:

El uso de Inhibidores de la Aromatasa puede predisponer a alteraciones vertebrales, por lo cual sugerimos que su uso sea acompañado de control periódico de la estructura vertebral con una radiografía AP y lateral previo y durante el tratamiento.

P1/D2D3-158

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CENTRAL SECUNDARIA A ACETATO DE MEGESTROL

M. Sanz Fernández, E. González Ruiz de León, AM. Sánchez Bao, A. Sastre Martínez, A. Rodríguez Sánchez, MD. Rodríguez Arnao

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción:

El acetato de megestrol (MA) es un estimulante del apetito utilizado con éxito para tratar el síndrome de anorexia-caquexia asociado a neoplasias o al sida.

Además de ser un potente activador de los receptores de progesterona, MA activa los receptores de glucocorticoides, con una afinidad casi del doble que el cortisol.

Los pacientes que reciben tratamiento con MA pueden presentar una supresión secundaria del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, que se traducirá en manifestaciones clínicas de síndrome de Cushing o de insuficiencia suprarrenal. Por un lado, puede comportarse como agonista y producir hiperglucemia, y por otro, antagonizar el efecto glucocorticoide endógeno y originar insuficiencia suprarrenal, que se puede producir durante el tratamiento o al suspender el mismo.

Pacientes y métodos:

Se presentan dos casos de insuficiencia suprarrenal en dos pacientes oncológicos en tratamiento con MA.

Casos:

El paciente 1, es una niña de 11 años con meduloblastoma en fosa posterior, que recibió tratamiento con MA durante 5 meses. El paciente 2, es un adolescente varón de 15 años, con linfangiomatosis diseminada, que precisó tratamiento con MA durante 16 meses. En ambos casos el fármaco fue prescrito como estimulante del apetito. Clínicamente ambos

Tabla: Descripción clínica y analítica de los pacientes tratados con MA

Variables	Caso 1	Caso 2
Edad (años)	11 años y 3 meses	15 años y 2 meses
Sexo	Mujer	Varón
Antropometría	Peso: 21.8 kg (-2.3DE) Talla: 133.5 cm (-2.22DE) IMC: 12.23 kg/m ² (-2.08DE)	Peso: 45 kg (-1.49DE) Talla: 143 cm (-3.69DE) IMC: 22.01 kg/m ² (0.15DE)
Exploración física	Sin fenotipo Cushing. Tanner I	Sin fenotipo Cushing. Tanner I
Enfermedad de base	Meduloblastoma en fosa posterior, grado IV	Linfangiomatosis diseminada. Síndrome de Gorham-Stout
Dosis MA máxima	200 mg/día	200 mg/día
Duración de la terapia	5 meses	16 meses
Tratamientos concomitantes	Cirugía. Quimioterapia (carboplatino, etoposido, temozolamida). TPH. Radioterapia (tomoterapia helicoidal)	Cirugía. Interferón, sirolimus, ácido zolendróico. Radioterapia (19Gy)
ACTH (ng/L) VN: 5.0 - 60.0	34.2	3.7
Cortisol (µg/dL) VN: 5.0 - 25.0	<1	<1
Sodio (mmol/L) VN: 135 - 145	140	134
Potasio (mmol/L) VN: 3.5 - 4.5	4.2	4.2
TSH (mIU/L) VN: 0.50 - 4.50	3.11	3.33
T4L (ng/dl) VN: 0.8-1.8	1.4	1.3
LH (UI/L) VN: 2-9	<1	5
FSH (UI/L) VN: 2-10	7	9
Estradiol (ng/L) VN: 5-10	<12	-
Prolactina (µg/L) VN: 2 - 20	14	6
IGF1 (µg/L) VN: 185-551	260	390
IGFBP-3 (mg/L) VN: 2.4-8.4	3.71	5.52
Testosterona (µg/L) VN: 2.7 - 8.3	<0.1	<0.1
Progesterona (µg/L) VN: 0.3-1.9	<0.1	-
17OHP (µg/L) VN: 0.25-2.25	0.7	-
DHEAS (µg/L) VN: 120-360	17	-
Tratamiento (dosis iniciales)	Hidrocortisona 10.7 mg/m ² /día	Hidrocortisona 20 mg/m ² /día

presentaban astenia, cuya etiología resulta difícil de valorar dado la enfermedad de base. Analíticamente, en ambos se objetivó cortisol $<1 \mu\text{g/dl}$. La insuficiencia suprarrenal secundaria apareció a los 3 meses del inicio de la terapia en la paciente 1 y al año en el 2. Ambos fueron tratados con dosis sustitutivas de hidrocortisona al finalizar la terapia con MA, con recuperación de la función suprarrenal al mes en el paciente 1 y a los 3 meses en el paciente 2. En la tabla adjunta, se describen las principales características clínicas y analíticas de ambos pacientes.

Conclusiones:

El tratamiento con MA se asocia a una disminución de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y del cortisol séricos. Durante la terapia con este fármaco y al finalizar el tratamiento con el mismo, ha de considerarse la posibilidad de aparición de insuficiencia suprarrenal y por tanto deben vigilarse los valores de cortisol sérico durante el tratamiento.

P1/D2D3-159

DESHIDRATACIÓN HIPONATREMICA SEVERA COMO DEBUT DE SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE

B.Ruiz de Zárate Sanz¹, I. Mayordomo Morales¹, I. Fernández Viseras¹, M.A Santos Mata¹, F. Macías López¹, A.L Gómez Gila²

⁽¹⁾Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, ⁽²⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción:

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) es una rara entidad caracterizada por la asociación de por lo menos dos insuficiencias glandulares medidas por mecanismos autoinmunes. El objetivo de la presente comunicación es la presentación de un nuevo caso de SPA que debuto como una deshidratación hiponatémica severa.

Caso clínico:

Lactante de 13 meses de edad que consulta por apatía, anorexia seera, somnolencia y pérdida de peso de 2 meses de evolución

Se constata una deshidratación hiponatémica severa con pérdida ponderal del 20%, presentando hipoosmolaridad sanguínea, hiponatremia severa e hiperkaliemia moderada con cifras de aldosterona descendidas para el nivel de natremia y actividad de renina plasmática muy elevada. Tras corrección de desequilibrio hidroelectrolítico, se normalizan las cifras de renina y se confirman niveles infranormales de aldosterona plasmáticos.

Con el diagnóstico de hipoaldosteronismo hiperreninémico primario, se instaura tratamiento sustitu-

tivo con Fludrocortisona, presentando buena evolución.

Con 17 meses, consulta de nuevo por persistencia de malestar general y anorexia tras haber pasado una hepatitis aguda. La exploración física muestra hiperpigmentación cutánea sin otras anomalías.

En las pruebas analíticas destaca cortisol plasmático prácticamente abolido con aumento de ACTH en plasma. El test de estimulación con ACTH resulta claramente patológico. Diagnosticamos de Insuficiencia suprarrenal, añadiendo tratamiento glucocorticoideo con Hidrocortisona, mejorando la sintomatología.

Acude de nuevo con 24 meses por calambres y contractura muscular con dificultad para andar. En la analítica urgente se detecta hipocalcemia con hiperfosforemia, ambas severas. Se determinan niveles de PTH intacta que se encuentran disminuidos. Se añade a sus diagnósticos hipoparatiroidismo primario y probable Síndrome Pluriglandular Autoinmune Tipo I.

Se han determinado Anticuerpos anticápsula suprarrenal que han resultado positivos y se ha estudiado la mutación en el gen AIRE, que es negativa.

El paciente evoluciona bien con tratamiento sustitutivo. Posteriormente ha desarrollado gastritis crónica atrófica autoinmune y crisis de anemia hemolítica en los procesos febriles

Conclusión:

las alteraciones electrolíticas en los pacientes pediátricos pueden ser el primer signo de una patología grave que comprometa la vida, como en este caso una insuficiencia suprarrenal englobada en un síndrome pluriglandular autoinmune, patología con graves consecuencias si no se diagnostica de forma precoz.

P1/D2D3-160

¿ME HAGO MAYOR?

D. Becerra Alonso¹, R. Molina Díaz², M. Salvador Cañibano², J.P. González Díaz², A. Hernández Hernández², M. González Cruz²

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Canarias; Servicio de Pediatría, ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San Cristobal de la Laguna

Introducción:

La pubarquia precoz es la presencia de vello púbico tipo sexual, antes de los 8 años en la niña o de los 9 años en el niño. Es más frecuente en mujeres. Suele aparecer aislada o acompañada de vello axilar, piel grasa, acné leve y aumento del olor corporal.

En la mayoría de los casos es una variante de la normalidad y no requiere tratamiento (adrenarquia), pero precisa estudios que descarten causas que requieran tratamiento específico.

Caso clínico:

Niña de 6 años, sin antecedentes de interés, con aparición desde hace 18 meses de vello púbico negro, rizado y abundante (P4), así como axilar. Telarquia no iniciada. Sin datos clínicos de crisis hipertensivas.

Ante la sospecha diagnóstica de pubarquia precoz se realizan estudios complementarios, detectando una edad ósea de 10 años \pm 6 meses y analítica con hemograma, bioquímica y serología normales. En el estudio hormonal destaca aumento importante de DHEAS, 17-OH-progesterona y D4-androstendiona, y en la ecografía, se evidencia una masa de aspecto ovalado en lecho suprarrenal derecho de 6x5cm, confirmada posteriormente por RMN.

Ante el diagnóstico de tumor adrenal funcionante, se procedió a la extirpación de la glándula y tratamiento temporal con hidrocortisona, presentando normalización posterior de los valores hormonales. El diagnóstico histológico fue de adenoma en estadio 1.

Durante el seguimiento no se han detectado recidivas del tumor, pero debido a la hipersecreción hormonal previa se ha producido una activación del eje gonadotropo provocando un desarrollo puberal precoz secundario, iniciándose tratamiento con análogos GnRH para inhibir el efecto hormonal.

Comentarios:

- Ante la sospecha clínica de pubarquia precoz es preciso investigar el proceso causal.
- Los tumores suprarrenales son infrecuentes en la edad pediátrica, siendo aun así, una causa a descartar ante una pubarquia precoz con adelanto de la maduración ósea.
- Estos pacientes requieren un seguimiento posterior prolongado por la posibilidad de complicaciones futuras como pubertad precoz secundaria, hiperandrogenismo ovárico funcional o hiperinsulinismo, con el riesgo de desarrollar DM tipo II, obesidad y dislipemia.

P1/D2D3-161

RESTOS ADRENALES TESTICULARES EN VARONES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

N.Sanz Fernández, E. González Ruiz de León, MC. Rivas Mercado, A. Sastre Martínez, A. Rodríguez Sánchez

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción:

En los varones con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21-hidroxilasa (21-OHD) se describe la aparición de restos adrenales testiculares (TAR) que corresponden a restos de la glándula suprarrenal que descendieron con la gónada. El aumento de ACTH puede producir una hiperplasia de los mismos, en pacientes con mala adherencia al tratamiento o infratratados. Son lesiones benignas.

Objetivos:

Analizar la prevalencia de TAR en varones con HSC por 21-OHD seguidos en nuestra Unidad.

Pacientes y métodos:

Revisión de historias clínicas de varones con formas clásicas de HSC por 21-OHD en seguimiento desde 1986 a 2015. El diagnóstico de TAR se realiza mediante ecografías seriadas.

Resultados:

De los 36 varones en seguimiento, únicamente 3 presentaron TAR (8.3%).

Los 3 pacientes son varones con formas clásicas con pérdida salina por 21-OHD. El paciente 1 fue diagnosticado clínicamente, previo al inicio del Cribado Neonatal, mientras que los otros dos, se diagnosticaron por elevación de 17-hidroxiprogesterona en las pruebas del talón.

Tabla: Descripción de las características clínicas, ecográficas y analíticas de los tres pacientes con TAR.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad al diagnóstico de HSC	18 ddv	7 ddv	24 ddv
Modo de dx	Deshidratación (dx previo al cribado neonatal)	Cribado Neonatal 17OHP: 124 nmol/L	Cribado Neonatal 17OHP: 630 nmol/L
Forma clínica	Pierde sal	Pierde sal	Pierde sal
Genética molecular	Arg356Trp/655G-delección 8pb	306Inst-Val281leu/Arg356Trp	Conversión del gen/655G
RESTOS ADRENALES TESTICULARES			
Edad aparición	23 años	17 años 11 meses	21 años 4 meses
Diagnóstico	Ecográfico	Ecográfico	Ecográfico
Localización	Bilaterales	Bilaterales	Bilaterales
Tamaño TAR	TD: 22mm TI: 25mm	TD: 7x5mm TI: 7x4mm	TD: 17.5x12x13mm TI: 17x11x11mm
Tratamiento	HC: 22.1 mg/m ² /día 9aF: 0.1 mg/día	HC: 20.3 mg/m ² /día 9aF: 0.125 mg/día	HC: 11.7 mg/m ² /día 9aF: 0.125 mg/día
ACTH (ng/L) VN: 15-52	599	92	>1500
Testosterona (µg/L) VN: 2.7-8.3	2.6	6.3	5.6
Androstendiona (µg/L) VN: 0.5-4.7	2.1	1.2	>11
DHEAS (µg/dl) VN: 120-420	37	<15	154
17OHP (µg/L) VN: 0.1-1.5	122	43.2	>20
Cortisol (µg/dl) VN: 5-25	1.6	2.2	<1
FSH (UI/L) VN: 2-10	3	5	2
LH (UI/L) VN: 2-9	1	3	2
Adherencia al tratamiento	Buena	Buena	Mala (aparición de los restos adrenales durante período de mala adherencia terapéutica)
Evolución de los restos adrenales	Estables	Resolución	Disminución de tamaño
Fertilidad	Un hijo	No realizado espermiograma	No realizado espermiograma

ddv: días de vida. HC: Hidrocortisona. 9aF: 9a-fluorhidrocortisona. TD: testículo derecho. TI: testículo izdo. VN: valores normales.

El diagnóstico de TAR se realizó a los 23, 17 y 21 años respectivamente, mediante ecografía testicular. La intensificación del tratamiento corticoideo y la adherencia al mismo, supuso una mejoría de las lesiones testiculares en los 3 pacientes.

En la tabla se describen las principales características de estos pacientes.

Conclusiones:

- La prevalencia encontrada en nuestra muestra (8.3%) es inferior a la descrita en la bibliografía (adultos jóvenes: 0-94% y adolescentes: 18.3-29%).
- Ecográficamente se describen como imágenes hipoecoicas, uni o bilaterales, hipervascularizadas, localizadas en el mediastino testicular. Recomendamos realizar ecografías seriadas desde la pubertad.
- En nuestros pacientes, la intensificación del tratamiento corticoideo ha sido suficiente para tratar estas lesiones.
- El diagnóstico precoz es importante para evitar la disfunción gonadal y preservar la fertilidad. En nuestros pacientes, aparentemente, no se ha modificado la fertilidad (un caso de paternidad y 2 con gonadotropinas normales).

P1/D2D3-162

ADERENARQUIA: MOTIVO FRECUENTE DE CONSULTA CON ESCASA RELEVANCIA CLÍNICA

A.Sarasua Miranda, I Diez Lopez, I Lorente Blazquez

H Universitario Araba - OSI Araba - Endocrinología infanto juvenil - UPV

Introducción:

la adrenarquia precoz/adelantada es un motivo frecuente de consulta en Endocrinología Infantil.

Objetivos:

valorar el número y características de los casos de adrenarquia precoz/adelantada remitidos para valoración a la Consulta de Endocrinología Infantil en el periodo comprendido entre Enero 2015 y Diciembre 2015.

Resultados:

en este periodo se han valorado 522 primeras consultas de las cuales 39 (7%) han sido por adrenarquia antes de tiempo. De los 39 casos ; 28 casos eran niñas (71%) y 11 niños. 30 de los casos eran nacidos en España (76%) y 8 en Africa.

En 3 casos había un antecedente constatado de hiperandrogenismo en familia de primer grado.

En cuanto a antecedentes perinatales 3 eran nacidos pretérmino con peso y longitud adecuados y un caso (nacido a término) era pequeño para el tiempo de gestación.

La edad de consulta media fue de 7 años 9 meses (mínimo 4 años 9 meses) en niñas y de 8 años 4 meses (mínimo 5 años 9 meses) en niños.

El 64% (25/39) presentaban un peso acorde a edad. 11 fueron diagnosticados de sobrepeso y 3 de obesidad, estos 3 últimos presentaban adelanto de edad ósea de 2 o mas años respecto a edad cronológica.

La edad ósea resultó acorde a su edad cronológica en 15 de los 39 casos.

Se ha realizado estudio de 17-OH progesterona, testosterona y DHEA-S en todos los casos con adelanto de edad ósea, resultando valores en rango normal en todos salvo un caso con niveles de Testosterona de 2.7ng/dl y adelanto de edad ósea de 2.5 años (niño finalmente diagnosticado de un Tumor de Celulas de Leydig).

Conclusiones:

los resultados encontrados se ajustan a lo publicado en la literatura; la mayor incidencia de adrenarquia precoz/adelantada en niñas, en población inmigrante y su relación con el sobrepeso. Un contacto más cercano con la Pediatría de Atención Primaria podría facilitar que aquellos niños con adrenarquia adelantada y edad ósea acorde a su edad cronológica fueran controlados por su Pediatra evitando así desplazamientos y consultas innecesarias.

P1/D2D3-163

VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD CLÍNICA DEL USO DE FLUTAMIDA EN NIÑAS CON HIPERANDROGENISMO PRE-MENARQUIA

I.Diez Lopez, A. Sarasua Miranda, I. Lorente Blazquez

H. Universitario Araba - OSI Araba - Endocrinología infantojuvenil UPV

En la actualidad tenemos un incremento de pacientes afectos de pubarquia precoz-adelantada con deterioro del pronóstico de talla por adelanto óseo pero sin criterios de organicidad (HSC) pero si de disfunción o hiperandrogenismo adrenal o/y ovarico Existen varios fármacos antiandrogénicos, todos ellos sin uso habitual en pediatría (uso "of label").

La flutamida a dosis bajas 62.5 mgrs/día ha sido postulada como tratamiento en estos casos, pero su uso es restringido debido al riesgo de efectos secundarios (ginecomastia y afectación hepática)

Objetivo:

Estudiar la seguridad clínica y eficacia de la flutamida en niñas afectas de hiperandrogenismo adrenal con adelanto de la edad ósea y premenarquias.

Métodos:

Niñas mayores de 6 años, pubarquia precoz, no telarquia, afectas de supuesto hiperandrogenismo adrenal (test de ACTH compatible con hiperandrogenismo funcional, no HSC), adelanto óseo significativo. Uso "off label" del fármaco, consentimiento informado. Control al inicio, a los 3, 6, 9 y 12 meses de la implantación. Uso voluntario. Coste por las familias. Variables hemograma, transaminasas, andrógenos basales, EO (G-P), talla, peso, Tanner. Estudio comparativo. IBM SPSS Statistics 19.0., muestras pareadas no paramétrico $n < 30$.

Resultados:

20 niñas, edad media 6.8 a[6-8]. Previo talla +0.8 SDS [0.2-1.7], para talla diana de 0.2 SDS [-0.5, 0.6]; EO (G-P) adelanto de media 19.5 meses [15-30] y pronóstico de talla (B-Pinau) de -0.6 SDS Diferencia talla parental 0.8 SDS

Media de uso del fármaco 13,4 meses [12-15] a dosis de 62.5 mgrs/día

Tras periodo de seguimiento Ningún evento clínico de efecto secundario. No alteraciones en el hemograma, BQ, perfil lipídico ni hemograma.

Talla +0.7 SDS [0.3-1.5] ($p: 0.23$), EO (G-P) adelanto de media 12.1 meses [11-24] (único observador) Diferencia de 7,3 meses ($p: 0.001$) y pronóstico de talla (B-Pinau) de -0.3 SDS Diferencia 0.3 SDS ($p: 0.04$)

Conclusión:

El uso de flutamida a dosis bajas y en un tiempo limitado no parece en nuestra serie asociado a alteraciones bioquímicas, permite limitar parcialmente el adelanto de la maduración ósea y mejorar el pronóstico de talla final. Se requiere más estudios en este sentido.

P1/D2D3-164

SÍNDROME DE DELECCIÓN DE GENES CONTÍGUOS EN Xp21. TRASTORNO POCO FRECUENTE

S. Yesye González¹, M. Pons Rodríguez¹, M. Caimari Jaume², M.E. Alemany Masia¹, M.L. Orta Ponce¹, B. Beinbrech¹

⁽¹⁾ Hospital de Manacor. Manacor, ⁽²⁾ Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Introducción

El síndrome de delección de genes contiguos localizado en Xp21 se trata de una patología rara en la que se describen delecciones de tamaño variable, que puede causar un déficit complejo de glicerol-kinasa debido a la delección del gen GK, así como delección de otros genes contiguos como el gen DMD (dystrophin) responsable de la distrofia mus-

cular de Duchenne, y del gen NR0B1 (nuclear receptor subfamily O, group B, member 1) que causa hipoplasia suprarrenal congénita.

Presentación:

Neonato varón de 15 días que acude a urgencias por un vómito y rechazo de ingesta. Exploración física: peso 2.510gr ($P < 1$, -2.53 DE), aspecto distrófico, mucosa oral pastosa.

Antecedentes personales: embarazo gemelar monocorial-biamniótico, con muerte del otro feto. Cesárea por fracaso de inducción, Apgar 9/10, pH cordón 7.38, peso al nacimiento 2.870gr ($P11$, -1.23 DE), talla 48cm ($P10$, -1.33 DE), PC 34cm ($P30$, -2.53 DE).

En el estudio inicial destaca hiponatremia de 127mmol/l, K^+ 6,2mmol/l, GOT 107U/l, gasometría: Ph 7,42, pCO_2 30, $HC0_3$ 20, EB -3, con resto de estudio analítico normal. Se completa estudio durante su ingreso destacando: ACTH 817 pg/ml (3.7-19.4), Cortisol 9.8 mcg/dl (VN: 3.7-19.4), Aldosterona 105 pg/ml (posición supina < 160), ARP > 9.5 ng/ml/h, test synacthen con pobre respuesta del cortisol: 8.40-12.60 mcg/dl.

Ante la sospecha diagnóstica de insuficiencia suprarrenal congénita, se inicia tratamiento con hidrocortisona oral (15mcg/m²/día), fludrocortisona oral (125mcg/día) y aportes orales de ClNa. Se completa estudio con determinación de glicerol en suero (valores elevados 7.703 μ mol/l) y estudio genético que abarca el gen NR0B1 responsable de la hipoplasia suprarrenal congénita, así como el gen GK y el gen DMD (pendiente de resultado).

Conclusiones

-A pesar de tratarse de un síndrome poco frecuente, el diagnóstico de una de sus posibles alteraciones implica la necesidad de nuevos estudios para descartar otras posibles enfermedades asociadas.

-Es una patología compleja que requiere un manejo multidisciplinario.

-Requiere de una identificación precoz ya que se asocia a frecuentes descompensaciones metabólicas secundarias a procesos infecciosos y períodos de ayuno, con aparición de hipoglucemias cetósicas y cetoacidosis.

-Es imprescindible realizar el estudio genético familiar y el asesoramiento genético.

Genética

P1/D2D3-165

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS CON CLÍNICA COMPATIBLE Y ALTERACIONES GENÉTICAS NO DESCRITAS

L.Reis Iglesias, A.M. Prado Carro, R. Barriga Bujan, A. Amado Gutierrez, A. Bello Fernández

Complejo hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria. Se caracteriza por baja densidad y fragilidad ósea, lo que conlleva fracturas patológicas y deformidades óseas en grado variable, presentando un amplio espectro fenotípico.

Esta enfermedad está causada por alteraciones hereditarias que afectan a los componentes de la matriz ósea, siendo el gen del colágeno tipo 1 el más frecuentemente afectado (90%). Se transmiten de forma autosómica dominante en el 90% de casos.

Objetivo:

Presentamos tres pacientes con fenotipo compatible con OI en los que se han encontrado cambios probablemente patogénicos en el gen COL1A1 no descritos previamente.

Resultados:

CASO 1: Niño de 4 años. Fractura de tibia. No datos de maltrato infantil. Densitometría ósea (DMO) de columna lumbar: -2,5 desviaciones estándar (DE) (Z-score).

CASO 2: Niña de 6 años. Fracturas de fémur, tibia y aplastamientos vertebrales. DMO lumbar: -2,2 DE (Z-score).

En los casos 1 y 2 (hermanos) el estudio genético demuestra un cambio en heterocigosis en el gen COL1A1: delección (c.2908_2911del AGAG) que a nivel de proteína (p.Arg970Alafs*137) produce un codón de parada prematuro lo que la convierte en probablemente patogénica. La madre presenta la misma alteración genética.

CASO 3: Niño de 12 años. Fractura de clavícula y tibia con traumatismos leves. DMO lumbar -5,3 y cuello femoral -3 DE (Z-score). El estudio genético muestra alteración en heterocigosis en COL1A1 a nivel del intrón 3, c.333+1G>A., lo que podría afectar al splicing siendo por tanto, probablemente patogénica. Las mutaciones de este tipo en el intrón 3 se han relacionado con OI tipo I.

Los datos clínicos y analíticos de los tres casos se muestran en la tabla 1.

Conclusiones:

En pacientes con clínica compatible con OI, el ha-

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Fracturas (edad)	Tibia (6 m)	Fémur (14 m) Tibia (26 m) Aplastamientos vertebrales D5 y D7 (4 años)	Clavícula Tibia
Deformidades óseas	No	No	No
Audiometría	Normal	Normal	Normal
Escleras	Azules	Azules	Azules
Talla (DE)	+0,73	-0,02	+1,15
Antecedentes familiares	Si	Si	No conocidos
Densitometría ósea (DE de Z-score)	Lumbar -2,5	Lumbar -2,2	Lumbar -5,3 Cuello femoral -3,2
Calcio (mg/dl)	10,4	9,7	9,6
Fósforo (mg/dl)	5,4	4,6	5,2
Fosfatasa alcalina (U/L)	1186	766	1111
PTH (pg/ml)	28,3	38,2	102,6
25-(OH)-VitD (ng/ml)	24,7	21	25
Estudio COL1A1	c.2908_2911del AGAG	c.2908_2911del AGAG	c.333+1G>A

llazgo de cambios en la secuencia normal del gen COL1A1 apoya el diagnóstico.

Cuando estos cambios no han sido descritos previamente como patogénicos es necesario realizar estudio funcional de la proteína resultante.

En nuestro centro no es posible este análisis, por lo que podemos concluir que las mutaciones encontradas son probablemente patogénicas pero no permiten la certeza necesaria para poder realizar un adecuado consejo genético.

P1/D2D3-166

EL USO COMBINADO DE TÉCNICAS DE GENÉTICA MOLECULAR Y CITOGENÉTICA DETERMINAN LOS DEFECTOS CROMOSÓMICOS EN DOS CASOS DE CONDRODISPLASIA PUNCTATA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

M.Aza Carmona¹, L. Salamanca Fresno², J. Rodríguez Contreras², F. Santos Simarro¹, A. Perea Gutiérrez³, M. Palomares¹, A. Delicado⁴, B. Ezquieta⁴, P. Lapunzina¹, G. González Moran⁵, M.A. Barrio⁶, I. González Casado⁷, K.E. Heath⁸

⁽¹⁾INGEMM, IdiPAZ y UMDE, Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII, ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁴⁾ Servicio de Bioquímica, Ii+G-M, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁽⁵⁾ Servicio de Ortopedia Infantil y UMDE, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁶⁾ Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁷⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica y UMDE, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁸⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades raras (CIBERER U753), ISCIII. Madrid

Introducción

La condrodisplasia punctata (CDP) es un grupo heterogéneo de displasias esqueléticas raras ca-

racterizadas por calcificaciones puntiformes cartilaginosas en epífisis y vértebras que aparecen en la infancia y desaparecen progresivamente. Se pueden asociar a acortamiento de miembros, cataratas, ictiosis, alteraciones en el sistema nervioso y retraso del crecimiento. La CDP forma braquilefalángica recesiva ligada al X está causada por mutaciones en ARSE (Xp22.3). Las deleciones en Xp22.3 pueden resultar en síndromes de genes contiguos con fenotipos más complejos.

Casos clínicos

Caso 1: Segundo hijo de padres sanos no-consanguíneos (padre 179cm, madre 174cm). Con dos meses es diagnosticado de microcalcificaciones laringotraqueales. Varón de 9 años, talla 129.5cm (-1.48 DE), raíz nasal plana, columna prominente, filtro corto. Extremidades proporcionadas, dedos II-V cortos, pies cavos. Hipoacusia izquierda. Desarrollo psicomotor normal. Dos hermanos varones sanos. Serie ósea y RMN: radiolucencia de radio, osteocondroma de rodilla y EO acelerada.

Casos 2 y 3: Hijos de padres no consanguíneos. Remitidos a Endocrinología con 6 meses por talla baja, PC P90, frente prominente, raíz nasal hundida, cara ancha, plana, brazos cortos. Serie ósea: calcificaciones puntiformes en silla turca, laringe, vértebras y epífisis de fémures. Ligero acortamiento de metacarpianos. Ambos tienen ligero retraso psicomotor. Hipoacusia bilateral. Tratamiento con GH. Madre talla 147cm, acortamiento de extremidades y deformidad de Madelung; padre 176cm. Actualmente, caso 1: 17.5a, talla 162cm (-2.04 DE); caso 2: 15a11m, talla 156.8cm (-2.2 DE), Tanner III, lordosis y todavía en tratamiento con GH.

Métodos

Análisis genético: Cariotipo, arrayCGH, MLPA (P018-SHOX), panel de secuenciación masiva (NGS) de displasias esqueléticas (SKELETALSEQ. V4).

Resultados

Ver tabla de resultados genéticos de los tres casos y de la madre de casos 2 y 3.

Conclusiones

El mecanismo cromosómico en el caso 1 es similar a tres casos publicados de ADS 45,X con deleción

de SHOX y ARSE por inversión paracéntrica de Yp. Esta inversión promueve la traslocación no balanceada Xp;Yp mediada por PRKX/PRKY, siendo distinta a la de los casos 2 y 3 (traslocación X;Y). En resumen, la combinación de técnicas genéticas molecular y citogenética fue esencial en la caracterización genética de estas familias, lo que permite mejorar el consejo genético.

P1/D2D3-167

SÍNDROME DE KABUKI SIN TALLA BAJA

Am. Ascaso Matamala, I. Bueno Martínez, F. Ramos Fuentes, J.M. Garagorri Otero, G. Herraiz Gastesi, G. Bueno Lozano

Hcu Lozano Blesa, Zaragoza

Introducción:

El síndrome de Kabuki (KMS [OMIM #147920]) es infrecuente y se caracteriza por presentar anomalías congénitas con dismorfia facial (90-100%), anomalías esqueléticas (80%), cardíacas (40-50%), discapacidad intelectual (80-90%) y retraso de crecimiento (75%). Se presenta mayormente de forma esporádica, pero puede tener herencia autosómica dominante. Está asociado en el 50-80%, a mutaciones en el gen MLL2.

Resumen:

Niña de 8 años y 7 meses en seguimiento en Endocrinología Pediátrica desde los dos años por dismorfia facial asociado a obesidad, talla alta, retraso psicomotor, hipoacusia neurosensorial unilateral, estrabismo convergente de ojo derecho y riñón en herradura.

Antecedentes personales: Gestación controlada, hemorragia durante el primer trimestre. Parto eutócico, 34 semanas de gestación, buena adaptación cardiorrespiratoria. Peso recién nacida: 2275 g (P75-P90), Longitud: 45 cm (P50-P75) Perímetro cefálico: 31 cm (P25-P50). Ingresada en la Unidad de Neonatología por prematuridad, ictericia e hipoglucemia, hernia diafragmática de Morgagni (intervenida a los 8 meses). Talla diana: 163.5 ± 5 cm (p47, -0.1 DE).

Exploración física: Peso 51,9 kg (P>99, + 4,37 DE para el P50), Talla 128,8 cm (P 61, + 0,3 DE para el P50), IMC 31, 28 Kg/m² (P>99, +5,22 DE). Rasgos faciales anómalos: cejas arqueadas con tercio externo disperso, puente nasal deprimido, fisuras palpebrales largas y eversion del párpado inferior. Paladar ojival. Anomalías esqueléticas: braquidactilia con manos en tridente, almohadilla en pulpejo de dedos, genu valgo e hiperlaxitud articular. Estadío prepuberal.

Pruebas complementarias: Bioquímica y series hemáticas sin anomalías; IGF1:330 ng/ml, IGFBP3

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Madre de casos 2, 3
Cariotipo y FISH	NR	46XY,der(X) t(X;Y)(p.22.3;q11.23)mat	46XY,der(X) t(X;Y)(p.22.3;q11.23)mat	46X,der(X) t(X;Y)(p.22.3;q11.23)
MLPA SHOX	Deleción Xp22.33 (2.5-6.1Mb)	Deleción Xp22.33 (5.8-6.9Mb)	Deleción Xp22.33 (5.8-6.9Mb)	Deleción Xp22.33 (5.8-6.9Mb)
ArrayCGH	arr[hg19]Xp22.33(0-3,248,235)x0 arr[hg19]Yq11.21-q11.23(14,040,390-27895495)x0	NR	NR	NR
Panel NGS de displasias esqueléticas	• Deleción de ARSE, • EXT2: p.Ser270Leu	NR	NR	NR
Genes delecionados/mutados*	SHOX, ARSE, EXT2*	SHOX, ARSE, NLGN4X	SHOX, ARSE, NLGN4X	SHOX, ARSE, NLGN4X
Displasia esquelética	CDP, DLW, Osteocondroma	CDP, DLW,	CDP, DLW	DLW

6,27 microgr/ml, TSH 4,55 microU/ml, T4 libre 0,97 ng/ml, Edad ósea: correspondiente a 10 años. Ecografía abdominal: riñón en herradura. Cociente de desarrollo: 52. Ante la alta sospecha de KMS, debido a las características anteriormente descritas, se realizan pruebas genéticas para su confirmación. Cariotipo 46 XX. Estudio molecular KMS, gen MLL2, mutación c.16295G>A cambio de aminoácido en la posición 5432 (p.Arg5432Gin).

Consideraciones:

Presentamos una paciente con características faciales y clínicas de KMS y mutación en el gen MLL2, descrito anteriormente en la literatura como asociado a esta entidad. Cabe destacar la presencia de talla en percentiles normales en la exploración física, hecho poco frecuente en las series publicadas.

P1/D2D3-168

SÍNDROME DE PRADER WILLI. NUESTRA CASUÍSTICA

B. Mayoral González¹, C. Rodríguez Delhí², I. Hernández Acero³, C. Pérez Méndez⁴, I. Riaño Galán²

(¹) Hospital Cabueñes/pediatría, (²) Hospital San Agustín. Avilés, (³) Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, (⁴) Hospital Cabueñes. Gijón

Introducción

El Síndrome de Prader Willi (SPW) es una enfermedad genética caracterizada por una disfunción hipotalámico-hipofisaria, con hipotonía neonatal, retraso en el desarrollo psicomotor (RPM), hipogonadismo hipogonadotrópico, hiperfagia, obesidad mórbida y fenotipo característico.

Objetivo

Conocer la historia natural de la enfermedad para contribuir a establecer el diagnóstico precoz, y así optimizar el tratamiento adecuado.

Material y método

Describimos los casos de SPW diagnosticados en nuestra comunidad autónoma en los últimos 15 años.

Resultados

Se identificaron 7 pacientes con SPW. La tabla 1 recoge la edad al diagnóstico, el signo de sospecha clínica inicial y la evolución. La confirmación diagnóstica se realizó mediante estudio genético con técnica FISH con sonda para la región 15q11-13 y estudio de genética molecular con MLPA.

Conclusiones

El signo clínico de sospecha al nacimiento fue la hipotonía axial marcada. La alteración genética más frecuente en los 7 pacientes identificados fue la disomía uniparental materna. El IMC se encuentra en

el rango de normalidad –sobrepeso en 6 pacientes. Hay un retraso del desarrollo madurativo de predominio motor en 6 pacientes. Todos los pacientes mayores de 3 años reciben tratamiento con rhGH.

Tabla 1: características de los pacientes con SPW

CASO	EDAD DCO	SEXO	SÍNDROMO	ESTUDIO GENÉTICO	EVOLUCIÓN	SOMATOMETRÍA	TRATAMIENTO
1	1 mes	mujer	Hipotonía	Disomía Uniparental materna	Pelágica RPM	4 años P:14,8 Kg +0,3DE T:90,5 cm -1,14 DE DHC:18,07 Kg/m ² -1,64DE VC:7,3cm/m	Estimulación precoz Retabulación con rhGH 0,45 mg/día
2	3 años	hombre	Hipotonía Disomía fetal	Macrodelección paterna de la región 15q11-13	Pelágica Sobrepeso Retraso del crecimiento Agnesia RPM	9 años P:39,7 Kg +0,97DE T:136,8 cm +0,7DE DHC:21,21 Kg/m ² +1,1DE VC:7,1 cm/año +0,91DE	Estimulación precoz Retabulación con rhGH 0,6 mg/día
3	1 mes	mujer	Hipotonía	Disomía Uniparental materna	RPM	8 meses, 22 días P:7,14 Kg -0,33DE T:68,5 cm -0,50DE DHC:13,21 Kg/m ² -1,50DE	Estimulación precoz Retabulación con rhGH
4	17 meses	mujer	Hipotonía Trastorno de la succión - deglución	Disomía Uniparental materna	Retraso del crecimiento RPM	4 años P:18,6 Kg -0,14DE T:103,8 cm -1,50DE DHC:17,20 Kg/m ² +1,18DE VC:9,1 cm/año -2,73DE	Estimulación precoz Retabulación con rhGH 0,45 mg/día
5	1 mes	hombre	Hipotonía	Disomía Uniparental materna	Defecto postnatale estatural. Disomía fetal Endotropismo alterado RPM	12 meses P:8,27 Kg -1,00 DE T:73 cm -1,01DE PC:44,2 cm -1,04DE DHC:15,53 Kg/m ² -1,94DE	Estimulación precoz Retabulación con rhGH
6	8 años	hombre	Hipotonía	Macrodelección paterna	RPM Estrofinismo Capitraguado	24 años P:58,4 Kg -0,29DE Talla final (15 años) 169,4 cm -0,04DE DHC:20,33 Kg/m ² -0,39DE	Retabulación con rhGH 1,3 mg/día Testosterona
7	2 meses	mujer	Hipotonía Dificultad para la succión	Macrodelección de la región 15q11-13	Disomía fetal leve	8 años P:6,98 Kg -1,79DE T:66,7 cm -0,81DE PC:42,5 cm -2,08DE	Estimulación precoz

P1/D2D3-169

SÍNDROME DE PRADER WILLI DE DIAGNÓSTICO NEONATAL: DESCRIPCIÓN DE 3 CASOS

M.J. Gallego Alcaide, N.M. Portero García, M.B. Jiménez Crespo, M.J. Peláez Cabrera

Complejo Hospitalario Universitario de Huelva. Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción

El síndrome de Prader Willi afecta a 1 de cada 15-20.000 recién nacido vivos, y se debe a una alteración en el cromosoma 15, siendo la forma más común la delección del cromosoma paterno (hasta en un 70%), con otras posibilidades como la disomía uniparental materna o la mutación de la impronta paterna (la forma menos frecuente). El diagnóstico del Síndrome de Prader Willi durante el periodo neonatal facilita un abordaje multidisciplinar temprano, abordando de manera precoz problemas posteriores como obesidad, hipogonadismo y retraso mental.

La hipotonía suele ser un signo clave para el diagnóstico y es además un signo fácilmente reconocible pudiendo acompañar otros signos como defectos de succión. El despistaje de esta enfermedad debe estar presente siempre en el estudio del neonato hipotónico.

Descripción del caso

Presentamos tres casos, dos neonatos varones de 1 y 3 días de vida y una mujer de una semana, que ingresan por presentar hipotonía generalizada junto

con dificultad en la alimentación. A la exploración destacaba la presencia de rasgos dismórficos, tales como hipertrofia gingival, retromicrognatia e hipertelorismo, con criptorquida derecha en el primero y bilateral en el segundo.

Solo uno de los casos, precisó alimentación por sonda nasogástrica, que debió mantener al alta por la imposibilidad de conseguir una adecuada tolerancia enteral por tetina. El segundo y tercer caso, a pesar de una succión débil, mantuvieron buena ganancia ponderal. En cuanto a la confirmación genética, en el primer y tercer pacientes, se objetivó una delección del cromosoma 15 paterno, siendo la causa en el segundo una disomía uniparental materna.

Discusión y conclusiones

El diagnóstico de SPW en la etapa neonatal es un hecho infrecuente pero de gran relevancia para el pronóstico. Para su sospecha diagnóstica, se establecen los criterios de Holm, entre los que se encuentra hipotonía central, alteraciones en la alimentación, rasgos faciales característicos, hipogonadismo y retraso del desarrollo entre otros. Su diagnóstico temprano es fundamental a la hora de realizar una intervención apropiada mediante un abordaje multidisciplinario que mejore el pronóstico y evitaria la realización de otras pruebas diagnósticas más invasivas al neonato.

Displasias óseas

P1/D2D3-170

BRAQUIDACTILIA TIPO E CON ESTATURA BAJA. NUEVA MUTACIÓN EN PTHLH

L. Garzón Lorenzo¹, J. Cruz Rojo¹, G. Pérez de Nanclores Leal², A. Pereda Aguirre², J. Sánchez del Pozo¹

⁽¹⁾ Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid,
⁽²⁾ Hospital Universitario Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz

Introducción:

La braquidactilia tipo E se caracteriza por el acortamiento variable de los metacarpianos/metatarsianos y frecuentemente de las falanges. Puede presentarse aislada o como parte de síndromes concretos como el Síndrome de Turner o el pseudohipoparatiroidismo entre otros. La haploinsuficiencia del gen PTHLH se ha identificado como causa de braquidactilia tipo E asociada a estatura baja. Este gen codifica para la proteína PTHrP, involucrada en la región del desarrollo del hueso endocondral entre otras acciones.

Caso clínico:

niña de 9 años remitida por adrenarquia precoz.

Exploración física: Peso 53.5kg (1.5 DE), Talla 143.7cm (-0.2 DE), IMC 25.91kg/m² (2 DE), Braza 138cm, SS/SI 0,95. Cara redonda. Narinas antevertidas. Manos pequeñas con braquimetacarpia y braquitelefalangia. Braquimetatarsia del 3º al 5º dedo de ambos pies. Telarquia 1, pubarquia 2, axilarquia incipiente. Edad ósea 12 años para 9 años y 8 meses de edad cronológica con metacarpianos cortos y displásicos y falanges distales cortas. Radiografía de pies con 3º y 4º metatarsianos cortos y displásicos. El estudio hormonal muestra un hiperandrogenismo de origen suprarrenal. Se descarta hiperplasia suprarrenal congénita así como alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico y tiroideas. Con sospecha de pseudopseudohipoparatiroidismo vs braquidactilia tipo E con estatura baja se solicita estudio genético que confirma la presencia de una mutación en el gen PTHLH (c.166C>T;p.Arg56*) que conlleva la aparición de un codón de parada prematuro, mutación no descrita previamente aunque posible causante de la patología Braquidactilia tipo E con estatura baja. El estudio genético del DNA en sangre del padre sugiere la presencia de esta mutación en mosaico, aunque no ha podido identificarse en DNA de saliva y pelo. El seguimiento posterior de la paciente demuestra un cierre precoz del cartílago de crecimiento con talla final inferior a su talla genética.



Conclusiones:

Desde la descripción de esta patología en 2010 (OMIM#613382), se han identificado 11 familias con mutaciones en PTHLH causantes de Braquidactilia tipo E con estatura baja. Presentamos un caso afecto de una nueva mutación, con la particularidad de ser el primer caso descrito en el que la transmisión es debida a una mutación en mosaico en uno de los progenitores.

P1/D2D3-171

DIARREA NENONATL GRAVE EN LACTANTE CON OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT

M. De Toro Codes, G. Martínez Moya, N. Fuentes Bolaños, L. Cánovas Sánchez, L. Cabrera Morente, J. De La Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Introducción:

Las mutaciones del gen GNAS (cromosoma 20q13), que codifica la proteína Gs α . Su herencia es autosómica dominante con expresión clínica variable y penetración incompleta, dando lugar a diferentes subtipos. El PHP tipo Ia u Osteodistrofia hereditaria de Albright presenta un fenotipo característico y alteraciones óseas.

Caso clínico:

Pretérmino (33+1 semanas) 2º gemelar, con 3 días de vida ingresa en UCI por clínica de deposiciones sanguinolentas, distensión abdominal y aspecto séptico. No se pudo diagnosticar de enterocolitis necrotizante (casusa más frecuente de diarrea neonatal grave en el recién nacido pretérmino. Preciso resección ileal y posterior anastomosis término-terminal, con mejoría parcial del cuadro. A los 26 días de vida se diagnostica de hipotiroidismo congénito, en tratamiento sustitutivo. Como otros antecedentes, convulsiones neonatales no filiada y retraso madurativo. A los 8 meses de vida reingresa, en el contexto de un cuadro de gastroenteritis, detectándose hipocalcemia de 5,4 mg/dL. Llama la atención un fenotipo peculiar con talla baja (longitud 56 cm, -6,02 SDS), macrocefalia, facies redonda, frente prominente, raíz nasal ancha y hundida, manos pequeñas, con acortamiento de 4º y 5º metacarpiano (fenotipo Albright). Se solicita estudio de metabolismo fosfo-cálcico que muestra calcio de 6,6mg/dL, fósforo de 4,3mg/dL, PTH 113,6pg/ml. Inicia tratamiento con calcio y vitamina D. Pruebas complementarias: Cariotipo y estudio metabólico normales. RMN atrofia córticosubcortical. Estudio genético del gen GNAS: mutación c.848T>G.

Se realiza estudio genético familiar presentando la misma mutación la madre (la cual presenta fenotipo Albright sin alteraciones hormonales, catalogada como pseudopseudohipoparatiroidismo). Hermano gemelo (fenotipo similar) fallecido en periodo neonatal por sepsis en el contexto de diarrea sanguinolenta, no se le hizo estudio genético. Padre y hermana de cinco años, estudio GNAS normal.

Conclusiones:

- Hay casos descritos en la literatura de diarrea neonatal que se han relacionado con mutaciones GNAS.
- Es una enfermedad poco frecuente, con múltiples alteraciones físicas que requieren un abordaje multidisciplinar.
- Es importante confirmar el diagnóstico mediante estudio genético, realizando también estudio familiar, para un adecuado consejo genético.

P1/D2D3-172**IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN FUNDADORA EN EL GEN OBSL1 EN PACIENTES CON SÍNDROME 3M MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**

M.Aza Carmona¹, S. Benito Sanz¹, S. García Miñaur¹, M. Ballesta Martínez², P. Prieto Matos³, R. Cardona Hernández⁴, E. Vallespin¹, K. Ibáñez Garikano¹, J. C. Silla¹, A. del Pozo¹, I. González Casado⁵, K. E. Heath¹

⁽¹⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (IN-GEMM) Hospital Universitario La Paz, ⁽²⁾ Servicio de Genética Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, ⁽³⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona ⁽⁵⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción:

El síndrome 3M es una displasia esquelética que se caracteriza por bajo peso y estatura reducida al nacer, restricción del crecimiento posnatal grave, una variedad de anomalías menores (incluyendo dismorfismo facial) e inteligencia normal. Este síndrome es de origen genético y presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. Se han descrito tres genes causantes de este síndrome, siendo la prevalencia de mutaciones de 69% en CUL7, 23% en OBSL1 y 8% en CCDC8.

Casos clínicos:

Cuatro pacientes con CIR al nacimiento, talla baja severa (entre -4 y -6 DE), facies dismórficas, inteligencia normal y diversas anomalías esqueléticas: huesos largos cortos o finos, escoliosis e epifisis en cono.

Métodos:

Búsqueda de mutaciones en los pacientes con el panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SKELETALSEQ.V4), que contiene entre otros los tres genes implicados en el síndrome 3M. Las mutaciones identificadas por NGS fueron validadas mediante secuenciación Sanger.

Resultados:

Los cuatro pacientes presentan la mutación c.1273dupA (p.Thr425Asnfs*3) en el gen OBSL1, en tres casos en homocigosis y un caso en heterocigosis compuesta junto con la mutación c.1900G>A (p.Val634Ile) (ver tabla). En los casos en homocigosis los padres son consanguíneos o bien proceden de una población pequeña. No obstante, los portadores de la mutación c.1273dupA provienen de regiones de España alejadas entre sí e incluso de Marruecos. No existen grandes diferencias en la clínica de los pacientes con la mutación en heterocigosis u homocigosis.

Paciente	Mutación <i>OBSL1</i>	Consanguinidad
1	c.1273dupA (p.Thr425Asnfs*3) hnz	Si
2	c.1273dupA (p.Thr425Asnfs*3) hnz	Si
3	c.1273dupA (p.Thr425Asnfs*3) hnz	No (pero de población pequeña)
4	c.1273dupA;1900G>A (p.Thr425Asnfs*3;p.Val634Ile) hnz compuesta	No

Conclusiones:

Los individuos portadores de la mutación c.1273dupA del gen *OBSL1* podrían tener un ancestro común, puesto que un estudio previo ha descrito que todos los pacientes portadores de esta mutación presentan un haplotipo común. De cuatro pacientes españoles diagnosticados con síndrome 3M, tres presentan mutaciones en *OBSL1* y uno en *CUL7*, por tanto, las prevalencias de los 3 genes asociados a síndrome de 3M en población española difieren de lo publicado en otras poblaciones. Finalmente, la alta prevalencia de la mutación fundadora c.1273dupA de *OBSL1* en nuestro grupo de pacientes sugiere que en pacientes españoles con sospecha de síndrome 3M, es necesario descartar la presencia de esta mutación en *OBSL1* antes de realizar otros estudios genéticos.

P1/D2D3-173

OSTEOGENESIS IMPERFECTA. TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO IV

JR. Prieto Massoni, M.M. Romero Pérez, J.A. Bermúdez de la Vega

H.U. Virgen Macarena. Sevilla

Introducción.

La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por una alteración en la producción del colágeno tipo I, lo que origina fracturas por fragilidad ósea. Sus signos clínicos son baja estatura, dentinogénesis imperfecta, escleras azules, hiperlaxitud y sordera. No existe tratamiento curativo pero sí varias medidas terapéuticas para mejorar la calidad de vida, entre ellas el pamidronato.

Materiales y métodos.

Se presentan y describen dos casos de osteogénesis imperfecta tratados con pamidronato intravenoso en nuestro hospital, así como los primeros resultados tras un mínimo de 6 meses de seguimiento. Resultados. Caso I. Niño con Osteogénesis Imperfecta tipo I. Portador heterocigótico de la mutación c.3369+1G>A en gen *COL1A1*. Antecedentes familiares de OI. Escleras azules y fracturas múltiples. Tratamiento con calcio, vitamina D y fisioterapia. Se indica Pamidronato IV. Caso II. Osteogénesis Imperfecta tipo III. Heterocigosis para la mutación c994 G>A en gen *COL1*. Fracturas múltiples e hipocrecimiento. Se indica tratamiento con Pamidronato IV. En ambos casos se ha producido mejoría

de la calidad de vida, con mejoría en la movilidad, menor dolor y sin aparición de nuevas fracturas. Se objetiva ganancia de masa ósea por densitometría. Efectos secundarios leves (febrícula).

Conclusiones.

1.-Pamidronato IV mejora clínica OI moderada-grave con disminución de fracturas, dolor y mayor movilidad y autonomía. 2.- Proporciona aumento de DMO y disminución de resorción. 3.- Se hace necesaria una evaluación a más largo plazo para confirmar resultados.

P1/D2D3-174

TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

AB López Mármol, M.A Pino Gálvez, D. Trassierra Molina, R. Castañeda Mendieta, A. Burón Romero, R. Cañete Estrada

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba

Introducción.

El pamidronato intravenoso es el bifosfonato más ampliamente utilizado en el tratamiento de la OI y ha demostrado que reduce la incidencia de fracturas, al aumentar el contenido mineral óseo, por disminución de la reabsorción ósea.

Objetivos

Describir las características de los pacientes y los resultados obtenidos tras iniciar tratamiento con pamidronato en los niños afectados de OI.

Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo de los pacientes afectados de OI en tratamiento actualmente en una unidad de Endocrinología Pediátrica.

Resultados

La muestra fue de 10 pacientes, 2 mujeres y 8 varones. Siete tenían un familiar afectado por la enfermedad, en 6 la madre, en 1 el padre y 3 esporádicos.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de osteogénesis imperfecta tipo I con edad media al diagnóstico de 3,2 años. La totalidad mostraban escleras azules, ninguno defectos dentarios ni deformaciones óseas asociadas. La media de fracturas al diagnóstico fue de 3, el 70% en miembros inferiores, manifestando la primera a la edad media de 2,2 años. No hubo diferencias en las determinaciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona. La densitometría ósea fue realizada al diagnóstico de la enfermedad y posteriormente una anual. En todos los pacientes se indicó tratamiento con pamidronato por presentar fracturas de repetición

y densitometría ósea patológica. En la densitometría ósea en L4-L5 la puntuación Z-SCORE media al diagnóstico fue de -2.9 [(-2.7)-(-4,6)] y tras un año de inicio de tratamiento de 0,48 [(-1.4)-1,3)].

Entre los efectos secundarios, 1 paciente presentó fiebre, 1 dolor óseo y otro asoció la fiebre al dolor óseo. En dos de los pacientes se suspendió el tratamiento tras sufrir fractura atípica. La media de años de tratamiento fue de 4,5 años.

Conclusiones

La administración de bifosfonatos evidencia un impacto positivo en los pacientes tratados al disminuir la incidencia de fracturas y aumentar la densidad mineral ósea.

El pamidronato intravenoso es el bifosfonato más ampliamente utilizado en el tratamiento de la OI y ha demostrado que reduce las fracturas. En la actualidad se sigue utilizando el protocolo planteado por Glorieux para la administración cíclico.

P1/D2D3-175

CASO DE DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE RECESIVA

AC. Barreda Bonis¹, L. Salamanca Fresno², J. Guerrero-Fernández², J. Barraza García³, KE Heath⁵, I. González-Casado¹

⁽¹⁾ H. Universitario La Paz/Servicio de Endocrino Infantil. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). ⁽²⁾ H. Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾ Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). Madrid, ⁽⁴⁾ U. Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). H. la Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ. Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto Carlos III, Madrid

Introducción

Las displasias epifisarias múltiples (MED) engloban un conjunto de displasias de genética heterogénea, que comparten talla baja desproporcionada, afectación poliarticular en forma de deformidades, trastornos de la marcha y desarrollo de artrosis temprana. Suponen un reto diagnóstico para el endocrinólogo pediatra dado que la talla a veces está poco afectada, siendo el principal rasgo la deformidad ósea. Presentamos una paciente afecta de MED recesiva (rMED) con mutación en homocigosis en el gen SLC26A2. La historia familiar fue clave para su diagnóstico.

Caso clínico

Mujer de 13años seguida desde los 16 meses por talla baja desproporcionada. Fruto de 2º gestación de padres no consanguíneos, cesárea (38+4 semanas) con crecimiento adecuado (PRN:-0.21DS;

Primera fila: edad ósea donde se aprecia compromiso epifisario múltiple en cabezas de metacarpios, falanges y extremos de cúbito y radio. Arqueamiento radial. Cabeza femoral aplanada y ensanchada. Pies con sinostosis entre 2-3 metatarsianos. Clavos bilaterales como consecuencia de la cirugía de pies zambos. 2ª fila: Madre sin hallazgos radiológicos. 3ª fila (abuelo): aplanamiento epifisario en falanges y metacarpios-tarsianos. Prótesis bilateral en ambas caderas.



LRN: -0.97DS), pies zambos bilaterales, rizomelia, micrognatia y paladar ojival. Crecimiento <-2DS hasta los 8 años. Inicia pubertad con 10.6años en -1.83DS(131.9cm). Desproporción: a los 12.5 años, talla en -1.66DS(143.7cm), braza 126cm (braza/talla 0.88), talla sentado/talla 0.57(+2.51DS). Complicaciones ortopédicas: operación de pies zambos bilateral, deformidad de muñecas desde pubertad. Dolores articulares en cadera y rodillas desde los 9años. Genu valga. Acromicria. Serie ósea: epífisis aplanadas generalizadas, especialmente en fémures, húmeros y metacarpo-metatarsianos. Arqueamiento radial bilateral. Sinostosis entre 2-3º metatarsianos(figura). Edad ósea adelantada (+1año) con limitación del pronóstico de talla (EO 14años con talla 146.9cm).

A.familiares: talla baja en rama materna: madre 143cm(-3.53DS), abuelo 143cm(-5.33DS) con artrosis precoz de caderas (prótesis bilateral a los 40años con reintervención posterior), pendiente cirugía de hombro por artrosis con 70 años. Radiografías en abuelo similares a caso.

Resultados:

Se ha detectado dos mutaciones en SLC26A2: p.(Arg279Trp); (Ser522Phe) en el índice (rMED). Padres portadores (padre: Ser522Phe; madre: Arg279Trp). Curiosamente al realizar el estudio de cosegregación genético se ha determinado que el abuelo materno es homocigoto para SLC26A2:p. Arg279Trp (rMED).

Comentarios

Se presenta una familia con dos miembros con rMED. El probando tiene la mutación frecuente de rMED, p.Arg279Trp y una nueva mutación (p.Ser522Phe). Presenta sinostosis metatarsal, previamente no descrita en la literatura. Además se ha determinado que el abuelo materno es homocigoto para p.Arg279Trp. El caso ilustra la importancia de realizar una exhaustiva historia clínica familiar con radiografías para la interpretación de los datos genéticos.

P1/D2D3-176

CASO DE DISPLASIA ACROMESOMÉLICA TIPO MAROTEAUX. VARIABILIDAD CLÍNICA EN PORTADORES DE NPR2

AC. Barreda¹, A Barasoain Millán², J Guerrero-Fernández³, J Barraza García⁴, KE Heath⁵, I González-Casado⁶

⁽¹⁾ H. Universitario La Paz/Servicio de Endocrino Infantil. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), ⁽²⁾ H. Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón, ⁽³⁾ H. Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁴⁾ Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). Madrid, ⁽⁵⁾ U. Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). H. la Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ.Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto Carlos III, Madrid, ⁽⁶⁾ Servicio de Endocrino Infantil. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). H. Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La displasia acromesomélica tipo Maroteaux (AMDM: MIM 602875) es una displasia ósea infrecuente debida a mutación en homocigosis en el gen NPR2, codificante para el receptor natriurético B. Se caracteriza por un enanismo severo (talla adulta en -5DS: 95-125 cm) con compromiso acromesomélico, además de anomalías vertebrales. A pesar de ser una entidad autosómica recesiva, podemos encontrar un fenotipo atenuado en portadores, estimándose su prevalencia en un 3% en pacientes con talla baja. Presentamos un caso de una AMDM, cuyos progenitores son portadores de NPR2, con tallas en la normalidad.

Caso clínico

Niña de 2 años seguida en nuestra unidad desde los 12 meses por talla baja desproporcionada. Fruto de 4º embarazo de padres sin consanguinidad conocida (GAV:4/2/2). Embarazo con detección de huesos largos cortos en 34 semana. Parto 39 semana con peso 3145gr(-0.29DS) y longitud 46.5cm(-1.93DS). Desde nacimiento rizo-mesomelia. Al año de vida: peso 7.2kg(-2.44 DE), talla: 66.3cm(-3.47 DE), IMC:16.38 kg/m2(p24, -0.73 DE), SS/SI:2, braza:56cm, cociente braza/talla 0.84, talla sentado 43.2cm, tallasentado/talla: 0.652. Desarrollo ponderoestatural con peso en torno a -2DS, talla en -3.8DS, manteniendo desproporción en miembros(cociente braza/talla 0.85). Llamativa mano en tridente, con dedos cortos y anchos y redundancia de pliegues cutáneos (figura). Antebrazos arqueados, subluxación a nivel del codo. Falanges cortas en ambos pies. Facies con frente prominente y nariz pequeña, raíz hundida. Talla del padre: 183cm(+0.87DS), madre:160cm(-0.52 DS). Talla diana: 165.5cm(0.23DS). Madre con manos y pies pequeños y frente abombada

Braquidactilia generalizada: falanges y metacarpiños cortos y anchos. Afectación metafisaria en cúbito y radio distal. Acromicria, con piel redundante. Antebrazo acortado y arqueado. Protrusión vertebral anterior.



Serie ósea: acortamiento de huesos largos generalizado, más marcado en radio y cúbito con arqueamiento bilateral. Ensanchamiento metafisario. Metacarpiños-falanges cortas y anchas. Protrusión vertebral anterior a nivel dorsolumbar.

Objetivos:

Identificar el defecto molecular mediante un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas.

Resultados:

Se ha detectado la mutación c.2966G>A (p.arg 989Gln) en homocigosis en NPR2. Padres portadores.

Comentarios:

Presentamos la evolución clínico-radiológica típica de un paciente con AMDM, donde el pronóstico se condiciona por la talla final, siendo las complicaciones ortopédicas menos severas y la inteligencia normal. Curiosamente los progenitores portadores de NPR2 no presentaban talla baja, si bien la madre presenta otras características de NPR2 heterocigotas. Por tanto este caso demuestra la variabilidad fenotípica intrafamiliar de mutaciones de NPR2.

P1/D2D3-177

TALLA NORMAL Y DESPROPORCIÓN DE LOS SEGMENTOS CORPORALES: MUTACIÓN AS-N540LYS EN EL GEN FGFR3 EN DOS GEMELOS

E.Lara orejas¹, C. De Lamas Perez², J.L. Ruibal Francisco²

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Infanta Cristina, ⁽²⁾ Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla

La hipocondroplasia es una osteocondrodisplasia de herencia autosómica dominante caracterizada generalmente por talla baja con extremidades cortas, lordosis lumbar, braquidactilia leve o moderada con manos y pies toscos, genu varo y macrocefalia con prominencia frontal. Radiológicamente los huesos largos son cortos y gruesos, los ilíacos son más pequeños de lo normal, las cabezas femorales son cortas y anchas y la distancia interpedicular desde L1 hasta L5 va disminuyendo con pedículos más

pequeños. Está causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos situado en la región cromosómica 4p16.3.

Presentamos dos hermanos gemelos de 6 años remitidos para seguimiento por alteración de los segmentos corporales. Hijos de padres no consanguíneos de origen búlgaro con talla genética de 177,5cm. Nacimiento a las 34 semanas de edad gestacional con peso y longitud por encima del percentil 50 con perímetro cefálico por encima del percentil 97.

Desde el nacimiento hasta los 6 años presentan ganancia de peso y talla adecuados, desarrollo psicomotor normal y ausencia de comorbilidades. En la exploración física el peso del primer gemelo es de 27 kg (+1,01DE), su talla 115,8cm (-0,54DE) y perímetro craneal 56,5 cm (+ 3,45DE), cociente por segmentos de 1,8. El hermano tiene un peso de 26 kg (+0,82DE), una talla de 115,4cm (-0,62DE) y perímetro craneal 56cm (+ 3,06DE), cociente por segmentos de 1,8. Se realizó una serie ósea donde



se evidencia braquidactilia y acortamiento de huesos largos con ensanchamiento de las metáfisis, sin alteración en la distancia interpedicular de las vértebras lumbares. RM craneal que fue normal y estudio genético del gen FGFR3 encontrando dos mutaciones, una en heterocigosis, p.Asn540Lys (CM950474) y la otra en homocigosis p.Thr651Thr. (rs7688609). Las displasias óseas asocian en su mayoría alteración de la talla, sin embargo existen pacientes con desproporción corporal y estatura normal que deben ser estudiados. En este tipo de mutación específica de FGFR3 se mantiene la desproporción corporal pero no existe talla baja para la población general.

Misceláneas

P1/D2D3-178

SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN LA INFANCIA

N. Itza Martín, A. Perea Gutierrez, C. Mora Palma, J. Rodríguez Contreras, A. Sastre, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz

Introducción:

Los tratamientos oncológicos empleados en niños pueden ocasionar alteraciones endocrinológicas. Estos trastornos se incluyen entre los efectos secundarios tardíos más comunes. Es importante realizar por tanto, un seguimiento adecuado y detección precoz de posibles secuelas.

Materiales y métodos:

Corte transversal. Registro de secuelas endocrinológicas de pacientes que acudieron a la consulta de Endocrinología Infantil entre 2010 y 2014 después de haber finalizado un tratamiento oncológico. N: 81. Objetivos: Estimar la frecuencia de secuelas endocrinológicas y establecer una relación entre el tratamiento recibido y las alteraciones observadas.

Resultados:

Los pacientes nacieron entre los años 1991 y 2010 (actualmente presentan entre 4 y 24 años). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 119 meses (rango entre 26 y 257 meses), siendo la media de edad al diagnóstico de 5.5 años. Diagnósticos más frecuentes: leucemias (43%; LLA 70%), tumores del SNC (22%), linfomas (8,5%) y neuroblastomas (2,5%).

De 81 pacientes, 25 (30%) desarrollaron hipogonadismo hipergonadotropo (HH) (76% mujeres). 17 de los 25 pacientes (68%) habían recibido quimioterapia y radioterapia total o pélvica, mientras que los 8 restantes habían recibido quimioterapia (Busulfán o Ciclofosfamida) de manera aislada. Encontramos dos casos de pubertad precoz y uno de pubertad tardía.

El 22% de los casos presentaron talla baja. Todos fueron tratados con quimioterapia y radioterapia (total o intracraneal) a excepción de dos, que recibieron quimioterapia aislada.

15 pacientes (18%) presentaron patología tiroidea: 8, hipotiroidismo (2 autoinmune), 4, bocio eutiroideo, (2 de ellos con una imagen nodular) y un sólo caso de hipertiroidismo de origen autoinmune.

En el 11% encontramos alteraciones hipotálamo-hipofisarias. Todos ellos habían sido tratados previamente con radioterapia intracraneal.

La obesidad y el síndrome metabólico aparecen en el 20% de los pacientes. Un 7,5% presentaron alteraciones de la densidad mineral ósea.

Conclusiones:

El efecto secundario más frecuentemente encontrado (30%) es la disfunción gonadal primaria (HH), con mayor incidencia en mujeres (76%). Las alteraciones en el crecimiento son la segunda patología endocrinológica más frecuente (22%). La patología tiroidea aparece en el 18% y las alteraciones hipotálamo-hipofisarias en el 11% de los casos. Todos los pacientes que presentan secuelas hipotálamo-hipofisarias, habían recibido radioterapia intracraneal.

P1/D2D3-179

SÍNDROME MAYER VON ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER: DESCRIPCIÓN DE DOS FORMAS DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN

E. González Ruiz de León¹, M. Sanz Fernández¹, A. Sastre Martínez², A. Rodríguez Sánchez¹, MD. Rodríguez Arnao¹, E. Molina Hernando³

⁽¹⁾Hospital General Universitario Gregorio Marañón/Endocrinología Infantil, ⁽²⁾Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. Pediatría, ⁽³⁾Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Cirugía Pediátrica Infantil

Introducción

El Síndrome de Mayer-Von-Rokitansky-Küster-Hauser (SMRKH) se caracteriza por agenesia de útero y vagina con cariotipo 46XX y desarrollo espontáneo de caracteres sexuales secundarios femeninos, pues el ovario se desarrolla normalmente. Tiene una incidencia de 1:5.000 recién nacidas.

Existen dos formas clínicas:

A.- Útero rudimentario, trompas y ovarios normales.
B.- Ausencia de útero, hipoplasia o aplasia de trompas. Frecuente asociación con anomalías renales y esqueléticas.

Frecuentemente el diagnóstico de SMRKH se realiza al evaluar una adolescente con amenorrea pri-

maria. Durante la infancia puede sospecharse ante la presencia de malformaciones renales.

Presentamos dos casos de SMRKH diferentes en diagnóstico y manejo:

Casos clínicos

Paciente 1

Adolescente de 16 años remitida por amenorrea primaria, con desarrollo puberal femenino completo. Exploración física: Talla 158cm (-0.81DE). IMC: 20Kg/m² (-0,46DE). Fenotipo femenino normal. Tanner:S5P5A3.

Pruebas complementarias:

- Cariotipo 46XX.
- RMN: Ausencia de útero y 2/3 proximales de vagina. Trompas y ovarios normales. Riñones y vía urinaria sin alteraciones.
- Estrógenos, testosterona y gonadotropinas normales.

Se diagnostica de SMRKH, se remite a Cirugía Pediátrica y se realiza neovagina de sigma.

Paciente 2

Niña de 3 años seguida en Urología por agenesia renal derecha (diagnóstico prenatal). Remitida a Endocrinología por objetivarse en RM abdominopélvica ausencia de útero.

EF: Talla 96.5cm (0.14DE), IMC: 19.8Kg/m² (2.99DE). Genitales externos femeninos normoconformados. Tanner:S1P1A1.

Pruebas complementarias:

- Cariotipo 46XX.
- RMN pélvica: agenesia de útero, cérvix y trompas. Vagina rudimentaria de 3cm. Agenesia renal derecha.
- Estrógenos, testosterona, gonadotropinas normales.

En la actualidad tiene 18 años y presenta Tanner V. Hasta el momento no se ha realizado reconstrucción quirúrgica de vagina por decisión de la paciente.



Figura 1. Imágenes de RM pélvica de la paciente 2 en las que se observa la ausencia de útero y presencia de vagina rudimentaria.

Conclusiones

- El diagnóstico de SMRKH se basa en cariotipo, imágenes y perfil hormonal. Debe diferenciarse de entidades como el Síndrome de insensibilidad androgénica, himen imperforado o septum vaginal transversal.

- Es importante el diagnóstico certero y temprano, para, en presencia de útero, evitar complicaciones como hematócolpos y peritonitis. En todos los casos se debe ofrecer la posibilidad de reconstrucción quirúrgica adecuada
- Las pacientes deben ser tratadas por un equipo multidisciplinar atendiendo al impacto psicológico y respetando las decisiones de paciente y familia.

P1/D2D3-180

INFANCIA Y ADOLESCENCIA TRANSGENERO

J.R. Prieto Massoni, J.A. Bermúdez de la Vega, M.M. Romero Pérez

H.U. Virgen Macarena

Introducción:

transexualidad es la situación más extrema de las discordancias entre identidad de género y sexo asignado al nacimiento, originando malestar o disforia y una fuerte identificación con el género sentido que provoca una demanda de asistencia sanitaria para tratamientos médicos y/o quirúrgicos.

Materiales y métodos:

estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de niños y adolescentes que han solicitado asistencia sanitaria por disforia de género en consulta de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital, entre los años 2012-2015.

Resultados:

hemos estudiado cinco casos de los cuales cuatro han sido transexuales de hombre a mujer (THM) y uno de transexual mujer a hombre (TMH). Todos cumplían criterios de transexualidad y/o disforia de género según CIE-10 y/o DSM-V. En todos los casos el primer contacto con el sistema sanitario especializado ha sido la consulta de Endocrinología Pediátrica. Ninguno aportaba informe de Salud Mental Infantil. El rango de edad de la primera consulta ha sido 6-16 años, con una media de 11 años. En todos los casos iniciaron síntomas en la primera infancia (3-4 años). En cuanto a patología asociada, dos casos (40%) presentaban alteraciones del aparato genitourinario (hipospadias, estenosis uretral). El 80% asociaba comorbilidad en salud mental (ánimo depresivo, ansiedad, dificultad de relación, mal rendimiento escolar y TDAH). En tres de los casos (60%) se realizó el tránsito social, mejorando la sintomatología psiquiátrica. En todos, el estudio hormonal basal, cariotipo y la ecografía pélvica han sido normales y concordantes con el sexo asignado al nacimiento. Actualmente se encuentran bajo seguimiento por Endocrinología Pediátrica y Salud Mental, no detectándose ningún abandono. En dos casos se mantiene actitud expectante médica por edad y desarrollo sexual prepuberal. En otros dos, que cumplen criterios para bloqueo puberal, se ha

iniciado tratamiento con análogos de GnRh. El caso restante se encuentra en fase de evaluación para tratamiento hormonal cruzado.

Conclusiones:

- 1.- La puerta de entrada al sistema sanitario especializado ha sido la consulta de Endocrinología Pediátrica.
- 2.- Existe claro predominio de THM (4/1).
- 3.- El comienzo de la sintomatología ha sido en la primera infancia (3-4 años).
- 4.- Se asocia clara comorbilidad psiquiátrica.

P1/D2D3-181

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER WILLI EN CASTILLA Y LEÓN

L. Regueras Santos¹, R. Quiroga González¹, M.P. Bahillo Curieses², I. Mulero Collantes³, J.A. García Fernández⁴, M. Martín Alonso⁵, C. Reig del Moral⁶, A. Blanco Barrio⁷, T. Gil Rivas⁸, P. Prieto Matos⁵, S. de la Torre Santos⁹, M.A. Arias Consuegra¹⁰, M.J. Bartolomé Albístegui¹¹, S. Rupérez Peña¹², M.J. Martínez Sopena²

⁽¹⁾Complejo Asistencial Universitario de León. León

⁽²⁾Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid,⁽³⁾ Hospital Universitario Río Ortega de Valladolid,⁽⁴⁾ Complejo Asistencial de Soria,⁽⁵⁾ Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,⁽⁶⁾ Complejo Asistencial de Segovia,⁽⁷⁾ Complejo Asistencial Universitario de Burgos,⁽⁸⁾ Complejo Asistencial de Zamora, ⁽⁹⁾Complejo Asistencial de Palencia, ⁽¹⁰⁾Hospital El Bierzo de Ponferrada, ⁽¹¹⁾Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero,⁽¹²⁾ Complejo Asistencial de Ávila

Introducción:

El síndrome de Prader-Willi (SPW), cuya causa es genética, afecta a 1/20.000 recién nacidos. Estos pacientes ya desde el nacimiento pueden presentar síntomas y posteriormente asociar hiperfagia, obesidad grave y retraso psicomotor.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo y retrospectivo. Se recogieron datos clínicos y epidemiológicos al diagnóstico de las historias clínicas de los pacientes con SPW con edad ≤ 18 años, que realizan seguimiento en los Hospitales públicos de Castilla y León a fecha 31.12.2015. Se dividieron los casos según el diagnóstico fuera neonatal o no. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS v.18

Resultados:

Se registraron 25 casos de SPW de edad ≤ 18 años en nuestra Comunidad, 14 son niñas (56%). El 60% (15 pacientes) fueron diagnosticados en Valladolid y León. El 56% (14 casos) se diagnosticaron en los

últimos 5 años. En el 56% (14 casos) el diagnóstico se realizó en el periodo neonatal. La edad media al diagnóstico fue de $0,9 \pm 1,4$ años. El diagnóstico más tardío fue a los 4,8 años. El síntoma al diagnóstico más frecuente fue hipotonía neonatal en el 96%. Al diagnóstico, el 76% presentaron rasgos dismórficos, el 64% succión débil, el 36% llanto débil, el 24% obesidad y el 12 % talla baja. Genéticamente 10 casos presentaron delecciones del 15q11-q13, 9 casos disomía uniparental y 7 casos alteraciones de la metilación del locus SNRP. El 60% precisó alimentación por SNG en periodo neonatal por problemas de deglución, con duración mínima de 2 días y máxima de 120 días. Al comparar el grupo de diagnóstico neonatal y el resto no había diferencias significativas en las características somatométricas de recién nacido, sin embargo al comparar la antropometría al diagnóstico sí había diferencias significativas ($p < 0,05$), siendo más delgados los que se diagnosticaron en el periodo neonatal (DS IMC $-2,6 \pm 1$ vs $1,9 \pm 3,2$)

Conclusiones:

En nuestra comunidad más del 50% de los SPW se han diagnosticado en los últimos 5 años, lo que implica que cada vez se diagnostican más. El papel del neonatólogo es fundamental, permitiendo un diagnóstico precoz y un control de estos pacientes en una situación más óptima.

P1/D2D3-182

COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SÍNDROME DE PRADER WILLI EN CASTILLA Y LEÓN

L. Regueras Santos¹, R. Quiroga González¹, M.P. Bahillo Curieses², I. Mulero Collantes³, J.A. García Fernández⁴, M. Martín Alonso⁵, C. Reig del Moral⁶, A. Blanco Barrio⁷, T. Gil Rivas⁸, P. Prieto Matos⁵, S. de la Torre Santos⁹, M.A. Arias Consuegra¹⁰, M.J. Bartolomé Albístegui¹¹, S. Rupérez Peña¹², M.J. Martínez Sopena³

(1) Complejo Asistencial Universitario de León. León.

(2) Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

(3) Hospital Universitario Río Ortega de Valladolid

(4) Complejo Asistencial de Soria

(5) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

(6) Complejo Asistencial de Segovia

(7) Complejo Asistencial Universitario de Burgos

(8) Complejo Asistencial de Zamora

(9) Complejo Asistencial de Palencia

(10) Hospital El Bierzo de Ponferrada

(11) Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero

(12) Complejo Asistencial de Ávila.

Introducción:

Los pacientes con síndrome de Prader-Willi (SPW), pueden asociar múltiples alteraciones tanto a nivel endocrinológico, neurológico, ortopédico, oftalmológico como cardiológico, entre otras.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo y transversal. Se recogieron datos clínicos y epidemiológicos de las historias clínicas de los pacientes con SPW de ≤ 18 años que realizan seguimiento en los Hospitales Públicos de Castilla y León. Se analizaron datos epidemiológicos y características clínicas y comorbilidades en el momento actual. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.18

Resultados:

Se registraron 25 casos de SPW con edad ≤ 18 años en nuestra Comunidad. La edad media actual de $6,3 \pm 5,4$ años. 8 pacientes (32%) tienen menos de 2 años. En el momento actual, la polifagia sólo está presente en el 32% de los casos con una edad media de aparición de $4,6 \pm 2,9$ años. Dentro de las complicaciones endocrinológicas el 12 % presenta hipotiroidismo central (3 pacientes), el 16 % déficit de GH (4 pacientes), un paciente tiene alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (ATG) y el 28 % presenta obesidad. El 100% de los varones tienen antecedente de criptorquidia (6 de los cuales ya han sido intervenidos) y el 50 % de las niñas tienen hipoplasia de labios menores. De los 5 pacientes en edad puberal únicamente una niña recibe terapia hormonal sustitutiva a día de hoy. El 36% han recibido o están recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento. El 36 % presentan complicaciones respiratorias asociadas en forma de síndrome de apnea del sueño, precisando 6 pacientes ventilación no invasiva domiciliaria en el momento actual. El 92 % de los pacientes presentan retraso psicomotor y el 56 % tienen alteraciones oftalmológicas. 18 casos (72%) presentan patología ortopédica. Otras complicaciones menos frecuentes son las cardiológicas presentes en 9 pacientes (36%) y nefrológicas (1 paciente). El 40% presentan alteraciones en el comportamiento.

Conclusiones:

Un tercio de los pacientes con SPW de nuestra comunidad son actualmente lactantes lo cual influye en la comorbilidad. Las alteraciones asociadas con más frecuencia son retraso psicomotor y criptorquidia, seguidas de alteraciones ortopédicas y oftalmológicas.

P1/D2D3-183

HIPERCALCEMIA IDIOPÁTICA INFANTIL

G. Martínez Moya, M. De Toro Codes, N.A. Fuentes Bolaños, J. De la Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jáen. Jaén

Introducción.

La hipercalcemia idiopática infantil (HII) es una entidad que se manifiesta durante el primer año de vida y cursa con hipercalcemia transitoria, hiperfos-

foremia e hipercalcemia que puede conllevar a nefrocalcinosis. No asocia rasgos dismórficos. Existe aumento de los niveles de 1,25-hidroxil vitamina D (calcitriol, 1,25 (OH)₂D) y disminución de PTH. Se ha relacionado con mutaciones en el gen CYP24A1, localizado en la región 20q13 y que codifica una enzima de la superfamilia de enzimas P450. Esta enzima juega un papel fundamental en la homeostasis del calcio y de la vitamina D. Se herencia es autosómica recesiva con penetrancia incompleta.

Objetivos:

Presentamos el caso de una lactante con HII.

Resultados:

Lactante de 1 mes de vida, en analítica rutinaria prealta (Antecedentes Personales: 1º gemela pretérmino de 32 semanas, lactancia materna exclusiva) se detecta Calcio de 12.7 mg/dL que se comprueba en analítica sucesivas, suspendiéndose el fortificante de leche materna y suplemento de vitamina D. Mantiene un aumento progresivo hasta 14.5 mg/dL y calcio iónico 1,9 mmol/L, iniciando tratamiento con hiperhidratación y furosemida con normalización de las cifras. Analítica: fósforo 5,7 mg/dL, PTH 1.5 pg/mL, Vitamina D-25 hidroxil 45 ng/mL (VN: 12 -54), Vitamina D- 1,25 dihidroxil 179 pg/mL (VN 25 - 66), cociente calcio/creatinina en orina 1.4. Electrocardiograma normal. Analítica materna: Calcio 10 mg/dL, Fósforo 4,6 mg/dL. PTH 6,5 pg/mL, Vitamina D 1,25 dihidroxil 64 pg/mL, Cociente calcio/creatinina en orina: 0.03, ecografía renal: descarta nefrocalcinosis. Tras nuevo ascenso se inicia tratamiento con prednisona durante 1 mes y se sustituye por fórmula de bajo contenido en calcio (Locasol) que continúa en la actualidad. Ecografías renales sucesivas: sin alteraciones. Crecimiento y desarrollo psicomotor adecuado. En controles sucesivos, se ha mantenido la calciuria en valores decrecientes y normalización de la calcemia. Pendiente estudio molecular gen CYP24A1.

Conclusiones:

- El diagnóstico se establece tras descartar causas maternas o alimenticias, intoxicación por vitamina D e hiperparatiroidismo.
- A pesar de que tiende a normalizarse la calcemia, la hipercalcemia debe ser controlada para evitar la aparición de nefrocalcinosis.
- Es importante señalar la buena respuesta del paciente a la fórmula de bajo contenido en calcio.

P1/D2D3-184

ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA DIAGNOSTICADA TRAS POSTOPERATORIO DE HERNIA INGUINAL INCARCERADA

A. González Jimeno, M. Marbán Calzón, A. García Bermejo, C. Torres Torres, N. Flores Casas, A. Muñoz Serrano

Hospital General La Mancha Centro/Alcázar de San Juan/Ciudad Real

Introducción

La aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (OMIM 246450) es un defecto congénito del metabolismo de los aminoácidos, de transmisión autosómica recesiva, que causa hipoglucemia con ausencia de cuerpos cetónicos. Puede debutar en período neonatal o bien, de forma tardía caracterizado por episodios de vómitos, acidosis y depresión sensorial tras períodos de ayuno prolongados e infecciones. Se debe a mutaciones en el gen HMGCL.

Caso clínico

Niño de 11 meses, ingresado en UCIP tras postoperatorio de hernia inguinal incarcerada. Antecedentes personales: Embarazo, parto y somatometría normal al nacimiento. Ingresado en período neonatal por distress respiratorio. Lactancia artificial exclusiva. No intolerancias alimenticias. Refieren buena tolerancia a episodios de ayuno (8-10 horas) sin clínica de hipoglucemia. Desarrollo psicomotor y ponderoestatural sin patología. Antecedentes familiares: Padres origen marroquí, consanguíneos (primos hermanos). No antecedentes de retraso mental, epilepsia, muertes fetales precoces o de causa no justificada.

Evolución:

A las 36 horas de ingreso, estando a dieta absoluta con sueroterapia a Necesidades Basales y tras suspender momentáneamente infusión de glucosa por paso de medicación (15 minutos), lo notan más hipoactivo, con tendencia al sueño y mirada fija, se administra Diazepam rectal y se realiza control glucemia capilar LOW con glucemia venosa 1 mg/dL y cetonemia capilar (0.2 mmol/L). Acidosis metabólica, lactato elevado e hiperamonemia hasta 126 µmol/L.

Tras bolo de glucosado 10% (2 ml/Kg) e inicio de sueroterapia intravenosa (glucosa 7 mg/Kg/min), normalización de estado general y glucemias.

Exploración física (tras episodio): Peso: 8.5 kg (-1.6 DE). Talla: 76 cm (0.13 DE). IMC: 14.72 % (-2.14 DE). P. cefálico: 47.5 cm (0.58 DE). Fenotipo normal, sin hepatomegalia, exploración neurológica adecuada.

Resultados:

Ante la sospecha de metabolopatía se inicia estudio bioquímico: acumulación de ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico, derivados y ausencia de cuerpos cetónicos. En la actualidad sigue dieta restrictiva proteica, evitando períodos de ayuno y Carnitina. Pendiente de estudio genético.

Conclusiones:

La hipoglucemia puede ser el síntoma guía de una enfermedad grave. Su diagnóstico etiológico en

edad pediátrica, no es fácil, pero debemos tener en cuenta que el diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad, podrían evitar descompensaciones futuras, mejorando así la calidad de vida de los pacientes afectados.

P1/D2D3-185

INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INGRESADOS POR TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIA

I. porcar Cardona, M. Pascual Torres, C. Calbet Ferré, J. Peña Roca, J. Escribano Subías, A. Feliu Rovira

Hospital Sant Joan de Reus

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), son una enfermedad crónica frecuente en adolescentes de países occidentales. La prevalencia de la anorexia nerviosa (AN) es del 1% y de la bulimia nerviosa (BN) del 2-4%. La relación entre mujeres y varones es 9:1.

En la edad adulta se suelen asociar otras patologías psiquiátricas, sin embargo, se desconoce qué comorbilidades psiquiátricas existen durante la infancia y la adolescencia.

El objetivo es describir características y frecuencia de comorbilidades psiquiátricas en población pediátrica que han requerido ingreso hospitalario por TCA en un hospital de segundo nivel.

Métodos

Se ha realizado un análisis retrospectivo descriptivo de pacientes entre 7 y 17 años con diagnóstico de TCA o AN hospitalizados entre 2012 y 2015.

Se recogieron datos antropométricos, analíticos y de manejo médico durante la hospitalización. Se analizó existencia de comorbilidades psiquiátricas mediante evaluación psiquiátrica durante el ingreso.

Resultados

De los 21 casos estudiados, 20 eran mujeres con una edad mediana de 13 años. El 95.2% fueron AN (71.4% restrictiva y 28.6% purgativa) y 1 caso de BN.

El peso medio al ingreso fue de $-1.4 \text{ DE } \pm 0.85$ y el IMC de $-1.58 \text{ DE } \pm 0.78$. El 42.8% de las pacientes habían ingresado previamente por TCA. El 81% requirió suplementos nutricionales y el 28.6% alimentación por sonda nasogástrica para conseguir objetivos de ganancia ponderal.

El 100% de los pacientes presentó comorbilidades psiquiátricas: trastorno de ansiedad 38.1%, TOC 33.3%, depresión 33.3%, trastorno de personalidad no especificado 28.6% y trastorno límite de la personalidad 4.8%.

Conclusiones:

La relación entre TCA y otras comorbilidades psiquiátricas es frecuente en la población pediátrica, siendo frecuente la coexistencia de más de una en un mismo paciente.

Nuestra muestra presentó una distribución de TCA similar a la descrita en la literatura. A diferencia de la población adulta, al ingreso no presentaron IMC muy bajos. Sin embargo, las comorbilidades psiquiátricas fueron un factor decisivo para el ingreso y el manejo.

Es necesario realizar un abordaje multidisciplinar de los pacientes con TCA, siendo necesaria una evaluación psiquiátrica que permita abordar y tratar otras comorbilidades asociadas que puedan influir negativamente en la evolución clínica.

P1/D2D3-186

HIPERCALCEMIA SINTOMÁTICA EN NIÑOS, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. PRESENTACIÓN INUSUAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

P. Terradez Marco¹, A. Plasencia Couchud², I. Güemes Heras³, A. Cuñat Romero⁴, M. Sanchis Plasencia⁵, A.G. Soler Heredia⁶

⁽¹⁾Hospital Casa de Salud-Servicio de Pediatría-Endocrino Infantil, ⁽²⁾Hospital Virgen del Consuelo-Consulta Endocrinología Infantil, Valencia, ⁽³⁾Hospital Casa de Salud-Servicio de Pediatría, Valencia, ⁽⁴⁾Hospital Casa de Salud-Servicio de Radiodiagnóstico, ⁽⁵⁾Centro de Salud, Cheste, Valencia, ⁽⁶⁾Hospital Casa de Salud-Servicio de Traumatología, Valencia

Introducción

La etiología de la Hipercalcemia (HC > 10.5 mg/dl) es amplia y difiere según edad de presentación. Presenta clínica inespecífica: náuseas, vómitos, anorexia, poliuria, polidipsia, pérdida ponderal y sólo cuando es severa (>14 mg/dl) produce fallo renal, pancreatitis, arritmias, letargia y coma.

En la evaluación del paciente con HC, la herramienta diagnóstica primordial, es la determinación de la concentración plasmática de PTH. Un valor elevado sugiere hipercalcemia hipocalciúrica familiar o hiperparatiroidismo y cifras bajas intoxicación por vitamina D, enfermedades granulomatosas crónicas y patología tumoral.

La HC es una forma de presentación inusual de leucemia/linfoma en niños (2.7%), siendo habitual la ausencia de blastos.

Material y métodos

Presentamos el caso de una escolar con lumbalgia de 3 semanas de evolución, con HC severa, cifras de PTH bajas, sin blastos en sangre periférica, cuyo diagnóstico final fue LLA B común.

Resultados: caso clínico

Niña de 10 años sin antecedentes de interés remitida desde Traumatología por HC.

Presenta lumbalgia de 1 mes de evolución, que le impide la dorsiflexión de raquis, con palidez cutánea sin otra sintomatología. Se observa Calcio total de 12.9 mg/dL.

Se solicitan pruebas complementarias, para determinar el origen de la HC, siendo normal hemograma, hemostasia, reactantes de fase aguda, marcadores tumorales, estudios hormonales, excepto PTH 8.8 pg/mL (normal 15-65) y bioquímica, excepto Ca total 14.4 mg/dL, Ca iónico 1.71 mmol/L. Pruebas de imagen (Ecografía abdominal-renal, RMN, gammagrafía y PET/TC) evidencian: aumento difuso del realce de T10 con leve acunamiento anterior, rectificación de lordosis lumbar, con cambios de aspecto inflamatorio en vertiente anterior de L2-L3, sin erosiones óseas. Discreta hipercaptación T8 y T9 de carácter inespecífico.

La paciente presenta empeoramiento con obnubilación, palidez, sudoración profusa, poliuria, polidipsia e incremento de la lumbalgia e ingresa para corrección de HC, solicitándose estudio de médula ósea que confirma la sospecha diagnóstica: LLA B común (TEL-ALM 1 +).

Conclusiones

-La HC es infrecuente en la edad pediátrica, siendo necesario realizar diagnóstico diferencial preciso.

-La presencia de HC al inicio de LLA es poco común, pero debe sospecharse incluso en ausencia de leucocitosis o blastos en sangre periférica.

P1/D2D3-187**CRECIMIENTO MAMARIO UNILATERAL EN VARÓN PREPÚBER**

A.Beisti ortego¹, C Fuertes Rodrigo², MT Llorente Cereza³, N Moreno De Marcos², E Zozaya Álvarez², E Torres Soto²

⁽¹⁾ Pediatría. Fundación Hospital Calahorra, Calahorra. La Rioja ⁽²⁾ Fundación Hospital Calahorra, ⁽³⁾ Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción:

Las enfermedades mamarias en niños y adolescentes de uno y otro sexo son poco frecuentes. La mayor parte consisten en nódulos benignos, en las mujeres el fibroadenoma y en varones la ginecomastia. El galactoceles es una lesión benigna de rara aparición en niños caracterizada por la acumulación de fluido lechoso en una lesión quística mamaria, sin presentar clara etiología.

Caso clínico:

Niño de 4 años sin antecedentes patológicos remitido a consulta para valoración de bultoma mamario izquierdo como hallazgo casual sin sintomatología acompañante. A la exploración: asimetría mamaria, tumoración retroareolar izquierda de consistencia dura, móvil, no adherida a planos profundos, estadio puberal Tanner I, ambos testículos en bolsa de consistencia normal. En analítica hormonal: TSH 2.45 µU/mL [0.27 - 5], T4 Libre 1.40 ng/dL [0.8 - 2.0], Prolactina 11 ng/mL [4 - 15], FSH 0.8 mU/mL, LH 0.2 mU/mL, Estradiol < 5 pg/mL [8 - 52], Testosterona 0.03 ng/mL, DHEA-Sulfato < 0.1 µg/mL, 17 Hidroxiprogesterona 0.43 ng/mL [0.5 - 2.4], ACTH 34.0 pg/mL (0.0 - 52.0), Cortisol 25.6 µg/dL (6.0 - 23.0), IGF-I 97.0 ng/mL (), IGF-BP 3 3.7 mg/L (1.1 - 5.2), marcadores tumorales CEA 1.3 ng/mL (0.0 - 6.0), Alfafetoproteína 1.6 ng/mL (0.0 - 7.0) y Beta HCG suero < 0.1 UI/L (0.0 - 7.0), bioquímica general y hemograma normales. La ecografía mamaria muestra lesión quística de 2,5 x 1 cm a nivel de tejido celular subcutáneo. Se procede a su exéresis: Macroscópicamente lesión quística de aparente contenido purulento, nodular e irregular de 1,5 x 1,3 x 0,5 cm, de consistencia firme y elástica que muestra a nivel microscópico inflamación aguda y crónica periductal, compatible con galactoceles.

do a consulta para valoración de bultoma mamario izquierdo como hallazgo casual sin sintomatología acompañante. A la exploración: asimetría mamaria, tumoración retroareolar izquierda de consistencia dura, móvil, no adherida a planos profundos, estadio puberal Tanner I, ambos testículos en bolsa de consistencia normal. En analítica hormonal: TSH 2.45 µU/mL [0.27 - 5], T4 Libre 1.40 ng/dL [0.8 - 2.0], Prolactina 11 ng/mL [4 - 15], FSH 0.8 mU/mL, LH 0.2 mU/mL, Estradiol < 5 pg/mL [8 - 52], Testosterona 0.03 ng/mL, DHEA-Sulfato < 0.1 µg/mL, 17 Hidroxiprogesterona 0.43 ng/mL [0.5 - 2.4], ACTH 34.0 pg/mL (0.0 - 52.0), Cortisol 25.6 µg/dL (6.0 - 23.0), IGF-I 97.0 ng/mL (), IGF-BP 3 3.7 mg/L (1.1 - 5.2), marcadores tumorales CEA 1.3 ng/mL (0.0 - 6.0), Alfafetoproteína 1.6 ng/mL (0.0 - 7.0) y Beta HCG suero < 0.1 UI/L (0.0 - 7.0), bioquímica general y hemograma normales. La ecografía mamaria muestra lesión quística de 2,5 x 1 cm a nivel de tejido celular subcutáneo. Se procede a su exéresis: Macroscópicamente lesión quística de aparente contenido purulento, nodular e irregular de 1,5 x 1,3 x 0,5 cm, de consistencia firme y elástica que muestra a nivel microscópico inflamación aguda y crónica periductal, compatible con galactoceles.

Conclusiones:

El galactoceles, pese a ser una entidad de baja prevalencia en la infancia, debe ser considerado como una posible causa de tumor mamario benigno en los varones. El estudio anatomopatológico nos dará el diagnóstico y su exéresis resulta curativa.

P1/D2D3-188**SIROLIMUS UN NUEVO FÁRMACO PARA EL TRATAMIENTO DEL HIPERINSULINISMO CONGÉNITO**

P.Casano Sancho¹, P.Casano-Sancho², I. Goicoechea Manterosa², A.M. Mas Comas³

⁽¹⁾Hospital Sant Joan de Déu, ⁽²⁾Sección Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, ⁽³⁾Servicio Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu

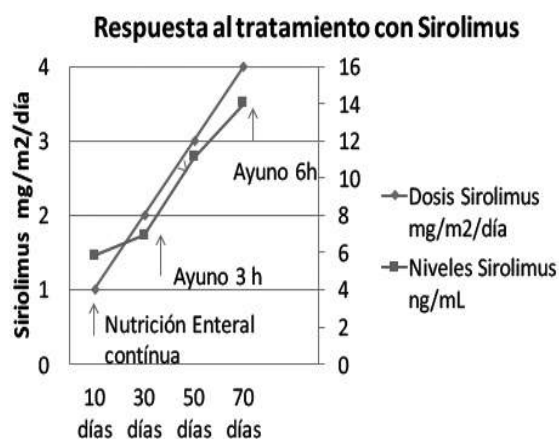
El hiperinsulinismo congénito (HIC) es una enfermedad rara con una incidencia de 1/50.000 que produce hipoglucemias severas. Los pacientes no respondedores a diazóxido, con una forma difusa, son candidatos a una pancreatectomía subtotal, pero el 60% de ellos persisten con hipoglucemias y casi el 100% desarrollan una diabetes en la adolescencia.

El mejor conocimiento de la patogénesis del HIC en la última década, ha permitido optimizar e individualizar el tratamiento, determinando nuevas estrategias terapéuticas para evitar la pancreatectomía. Entre estos nuevos tratamientos está la Sirolimus,

inhibidor de la vía mTOR, utilizado en los pacientes con trasplante renal, con efecto modulador de la insulina, probándose útil en el insulinoma del adulto; sin embargo la experiencia en niños con HIC es muy limitada, habiéndose publicado hasta el momento su uso en sólo 6 casos pediátricos.

Niña de 16 meses de edad con HIC diagnosticada a raíz de una convulsión. Inicialmente se pautó diazóxido (dosis 10 mg/kg/d) con respuesta inicial positiva. Glucemia 34 mg/dl; insulina 19 mU/L; cuerpos cetónicos negativos (0.011 mmol/L). Amonio 38 μ mol/L. 18 Fluor- DOPA PET-TC: forma difusa. Estudios genéticos negativos (KCNJ11, ABCC8, GLUD1, GCK, HADH, HNF1A, HNF4A, SLC16A1 y UCP2). Progresivamente precisa dosis crecientes de diazóxido persistiendo las hipoglucemias. Precisa aportes de glucosa de 15-18 mg/Kg/min de forma continua, iniciándose octreótido s.c. y posteriormente Lanreotide sin respuesta. Ante la necesidad de realizar una pancreatomectomía se plantea el uso de Sirolimus. Se inicia a dosis de 1 mg/m²/d, hasta 4 mg/m²/d, alcanzando niveles terapéuticos en sangre de 14 ng/ml (rango 5-15).

Progresivamente se pueden disminuir los aportes continuos de glucosa, con prolongación del ayuno hasta 6 horas. La monitorización continua de glucosa muestra desaparición de las hipoglucemias con alimentación discontinua. La monitorización de efectos secundarios clínicos y analíticos no muestra hasta el momento alteraciones.



Sirolimus: puede ser una nueva herramienta terapéutica en pacientes con HIC no respondedores a diazóxido y/o octreótido, pudiendo evitar la pancreatomectomía. Se precisan más estudios para comprobar la seguridad y respuesta a largo plazo.

P1/D2D3-189

LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 2 (SÍNDROME DE DUNNIGAN) SECUNDARIA A UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN LMNA

J.Cruz Rojo¹, L. Garzón Lorenzo¹, C. Martínez del Pozo¹, R. Sánchez-Dehesa Sáez², J. Sánchez del Pozo¹

⁽¹⁾Hospital 12 de Octubre, Endocrinología Pediátrica. Madrid, ⁽²⁾ Hospital Severo Ochoa, Endocrinología Pediátrica. Leganés

Caso Clínico:

Adolescente de 14 años remitida por hiperglucemia (188mg/dl) y glucosuria objetivadas en analítica extraída por cuadro presincoanal. En la exploración física inicial presentaba una marcada acantosis en axilas y cuello, junto con un fenotipo y peso normales (Peso 61 kg (0,2 DE);Talla 160 cm (-0,6 DE);IMC 23,8 kg/m² (+0,6 DE)). La hemoglobina glicosilada inicial (HbA1C) estaba en rango de diabetes (7,2%) y la sobrecarga oral de glucosa mostró una alteración de la tolerancia a la glucosa (167 mg/dl), un trastorno indeterminado de la glucemia (201mg/dl a los 60 min), e insulinoresistencia marcada (pico de 427 mcU/ml). El perfil lipídico fue normal. Se inició tratamiento con metformina, con el que se consiguió normalizar la HbA1C, y disminuir los niveles de insulina basal de 67 a 34 mcU/ml.

En la evolución, la paciente presentó una progresiva disminución de la grasa en las extremidades y tronco, con acúmulo en cara y cuello. Se realizó una RMN cervico-torácica en la que se vio hiperrefringencia de la grasa pericárdica (de significación incierta), y una ecografía-abdominal en la que se identificó una masa ovárica que fue intervenida siendo el diagnóstico anatómico-patológico un cistoadenoma seroso para-ovárico. Se solicitó secuenciación del gen LMNA, encontrándose una mutación en heterocigosis (c.1545g>t (p.Lys515Asn)), no descrita previamente y que confirmó el diagnóstico de síndrome de Dunnigan.

Conclusiones:

La lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (Sd de Dunnigan; OMIM #151660), es una enfermedad del tejido graso caracterizada por una redistribución anormal del tejido adiposo subcutáneo (pérdida de grasa en extremidades, tronco y glúteos y la ganancia en cara y cuello) dando un fenotipo pseudo-Cushing y aspecto musculado; estos cambios físicos, comienzan en la adolescencia. A nivel metabólico, y de forma evolutiva suele aparecer hiperinsulinismo (y secundariamente diabetes mellitus), hipertrigliceridemia y descenso de los niveles de HDL. Estas alteraciones conllevan un aumento importante del riesgo cardiovascular y síndrome de ovario poliquístico. Se produce por alteraciones en el gen de la Laminina A/C (1q21) y su patrón de herencia es

autosómico dominante. La prevalencia se estima en menos de 1/10.000.000 de habitantes.

P1/D2D3-190

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE RNPT CON HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINICA DESPUÉS DE LA PRIMERA SEMANA DE VIDA

N. Itza Martín, C. Zozaya Nieto, L. Salamanca Fresno, J. Guerrero Fernández, I. González Casado, M. Saez de Pipaón

Hospital universitario La Paz

Introducción:

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen un riesgo incrementado de presentar hipoglucemias hiperinsulínicas (HH) transitorias. La detección y el tratamiento precoz podrían disminuir el riesgo de morbilidad neurológica asociada.

Materiales y métodos:

Cohorte prospectiva. Recolección de datos clínico-analíticos y tratamiento de casos de hipoglucemia neonatal tardía (> 7 días) persistente. Período de estudio: marzo 2015 - enero 2016. N=10 casos. Objetivo: caracterización fenotípica y evaluación de respuesta, duración y complicaciones del tratamiento.

Resultados:

Todos los casos fueron prematuros (RNPT) (edad gestacional media: 30,8 semanas) y el tipo de parto fue cesárea. El 80% eran varones. El 22% presentaron acidosis perinatal (pH <7,15) y 22% tuvieron Apagar (5') <7. El 70% fueron PEG (peso recién nacido medio: 1148g). Ningún caso fue hijo de madre diabética.

La edad de presentación de HH varía entre 8 y 61 días de vida. Todos los pacientes habían requerido >19 g/kg/día de hidratos de carbono.

El estudio etiológico se efectuó con una glucemia plasmática <50mg/dl (media 35,5mg/dl). Todos los casos fueron hipocetósicas (<0.5mmol/L), con AGL disminuidos en el 50% de los casos. La insulina fue indetectable en 22% de los casos (<2 µU/ml). Niveles medios de GH y Cortisol: 18,74 ng/ml y 11,51 µg/dL respectivamente. Se realizó test de Glucagón, siendo compatible con HH en todos los pacientes (aumento de glucemia >30mg/dL).

Todos fueron tratados con Diazóxido (dosis inicial: 5mg/kg/día cada 12 horas; dosis máxima: 15mg/kg/día). El 100% presentó hipertricosis y un 22% desarrolló edemas leves (resueltos asociando diuréticos). Ninguno presentó otros efectos secundarios. Los 10 pacientes respondieron a Diazóxido con

resolución de las hipoglucemias (glucemia media durante tratamiento: 92,5 mg/dL). La duración del tratamiento osciló entre: 41 y 99 días. Todos están pendientes de caracterización molecular.

Conclusiones:

Los RNPT pueden tener HH hipocetósicas durante las primeras semanas de vida. El Hiperinsulinismo transitorio podría ser la causa más frecuente en nuestra serie. Esta entidad es más frecuente en los PEG y en situaciones de estrés perinatal, pero puede darse también asociado a la prematuridad. Niveles aislados de insulina disminuidos durante la hipoglucemia no descartan una HH si cumplen otros criterios diagnósticos (4/5).

P1/D2D3-191

DIAGNÓSTICO DE CALCINOSIS TUMORAL HIPERFOSFATÉMICA A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Cánovas Sanchez¹, M. de Toro Codes¹, M. Natividad Pedreño², N. Fuentes Bolaños¹, J. de la Cruz Moreno¹, G. Moya Martínez¹

⁽¹⁾UGC de Pediatría. C.H. de Jaén. Jaén, ⁽²⁾UGC de Traumatología y Ortopedia. C.H. de Jaén. Jaén

Introducción

Enfermedad rara, descrita mayoritariamente en población africana y de Oriente Medio, autosómica recesiva, debida a varias mutaciones genéticas (tipo 1 gen GALNT3; tipo 2 gen FGF23; tipo 3 gen KL) que alteran la regulación hormonal de fosfato, disminuyendo su excreción renal y formando depósitos de fosfato-cálcico en tejidos blandos.

Se caracteriza por un aumento de la reabsorción tubular de fosfato (TRP), con fosfato sérico normal o elevado y con calcio sérico, PTH, vitaminaD y función renal normales. Existen varios tratamientos: restringir el fosfato de la dieta (a400 mg/día), fosfátúricos, antiácidos, quelantes de fosfato y excisión quirúrgica, entre otros.

Caso clínico

Niña marroquí de 4 años derivada a Traumatología Infantil por bultoma en calcáneo derecho de 2 años de evolución. Radiografía: calcificaciones bajo el calcáneo. TC: 2calcificaciones de 2 cm una por debajo del calcáneo derecho y otra debajo del primer dedo pie izquierdo. En el último mes aparece otra en mano derecha. Realizan resección quirúrgica, análisis de las lesiones y la derivan a Endocrinología Pediátrica. Solicitamos estudio del metabolismo fosfocálcico: hiperfosforemia (máximo 8.9 mg/dl) en dos muestras consecutivas, aumento de TRP, con función renal, calcio, magnesio y PTH normales. Se entregan recomendaciones para no superar la ingesta de 400mg/día de fósforo junto con acetato cálcico. Estudio genético: confirma diagnóstico

de calcinosis tumoral tipo 1: mutación Frameshift nucleótido c.814_815insA del gen GALNT3 en homocigosis. Estudio de extensión: calcificaciones en cortex cerebral de ambos lóbulos parietales (riñones, corazón, ojos normales). Durante el seguimiento constatamos mala adherencia al tratamiento, persistiendo la hiperfosforemia, manteniendo niveles de calcio sérico normales y apareciendo nueva calcificación en región escapular.

Comentarios

- La calcinosis tumoral se debe sospechar ante la aparición progresiva de tumoraciones de partes blandas que se corresponden con calcificaciones en las pruebas de imagen y anatomía patológica, sobre todo en pacientes africanos o de Oriente Medio.
- Las pruebas de laboratorio junto con la genética nos ayudan a confirmar el diagnóstico, importante tanto para el tratamiento como para proporcionar consejo genético.
- Las lesiones tienden a recurrir si persiste la alteración metabólica, por lo que se recomienda un tratamiento combinado médico y quirúrgico.

P1/D2D3-192

RECONOCIMIENTO Y ABORDAJE DE LA DISFORIA DE GÉNERO (TRANSEXUALIDAD) EN PEDIATRÍA

M. Pérez Adell¹, C. Carreras Abad¹, J. Pérez Sánchez¹, R. Almirall Oliver², R. Corripio Collado¹

⁽¹⁾Parc Taulí Sabadell, Sabadell. ⁽²⁾Trànsit ASSIR Manso, Barcelona

Introducción

Las personas transexuales diagnosticadas por psiquiatras como disforia de género (DSM-V) se atienden en unidades hospitalarias. Muchos transexuales cuestionan estos diagnósticos. El grado de conocimiento de los profesionales de la salud en estas situaciones suele ser escaso y poco actualizado, siendo el abordaje diagnóstico y terapéutico heterogéneo y poco sistematizado, especialmente en menores.

Objetivos

Evaluar el conocimiento de los pediatras de un hospital general.
Realizar un análisis descriptivo de los menores trans atendidos en un hospital y un servicio de atención primaria especializado.

Métodos

Elaboración de un cuestionario online anónimo mediante una plataforma telemática dirigido a todos los pediatras del hospital.

Revisión de las historias clínicas de los menores controlados.

Resultados

El cuestionario fue contestado por 41 pediatras. Un 92% refiere saber qué es la disforia de género, pero existe disparidad de respuestas en cuanto a cómo realizar el diagnóstico (clínico, criterios DSM, estudio hormonal y/o genético), la edad de presentación y la existencia de tratamientos en Pediatría. Un 30% refiere haberse encontrado con algún caso en su práctica clínica. Un 38% cree que se podrían atender en un centro de atención primaria y el resto los derivaría a Endocrinología, Psiquiatría y/o Psicología. Un 72% desconoce la presencia de casos en nuestro centro.

En nuestro centro hospitalario hemos atendido a 6 menores transexuales (4 niños y 2 niñas trans). Todos son controlados en Paidopsiquiatría y 4 de ellos en Endocrinología Pediátrica estableciendo el diagnóstico entre los 9 y los 17 años. Dos de ellos reciben tratamiento hormonal cruzado.

En el servicio de atención primaria se han atendido 38 menores (24 niños y 14 niñas trans) de entre 4 y 17 años. Dos menores han recibido bloqueadores puberales y 28 han iniciado tratamiento hormonal cruzado. Ninguno ha hecho seguimiento psiquiátrico en relación con su transexualidad. Diez de ellos han hecho seguimiento psicológico breve.

Conclusiones

- Existe poco conocimiento de la disforia de género en nuestro medio.
- Es necesario difundir las guías clínicas en Pediatría para poder reconocer, orientar y atender a las personas con disforia de género.
- Es preciso tener en consideración el empoderamiento de estos menores y sus familias.

P1/D2D3-193

NUESTRA EXPERIENCIA EN SÍNDROME DE TURNER

P.Llena Isla, J.Bosch Muñoz, E Sole Mir, R. Lopez Ortega

Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

Introducción:

Desde que Henry Turner describiera los primeros 7 casos reconocidos como síndromes de Turner (ST) ha habido notables avances, mejorando la calidad de vida de las pacientes y consiguiendo su desarrollo puberal normal con tratamiento sustitutivo y adquiriendo mejores tallas adultas.

Objetivos:

Describir las características clínicas de nuestras pacientes tratadas con hormona de crecimiento.

Resultados:

Presentamos 11 casos: 7 monosomías 45XO y 4

mosaicismos: 46XY/45X, 45XO/47XXX, 45XO/Iso-cromosomaX, 46X,del(X)(q21-2). 90% diagnosticados posnatalmente, de ellos el 40% en nuestra consulta. Uno de ellos con diagnóstico prenatal por presencia de oligoamnios. Edad media de diagnóstico de 5 años y 8 meses (intervalo entre 1 mes y 11 años). Al nacer, un 42.8% presentaba talla patológica (promedio -1,66 DS para su edad gestacional).

La mediana de edad de inicio de tratamiento con GH ha sido 6 años y 7 meses, con dosis 0.045-0.050 mg/Kg/día. Al inicio tenían talla de -2.5DS de promedio, la más afectada de -5 DS. El primer año mejoraron la velocidad de crecimiento. La talla adulta mediana es de 146.9 cm (-3 DS respecto a la población adulta no ST).

67% han seguido hasta la fecha tratamiento con estrógenos, presentando telarquia a los 14 años y 9 meses, a diferencia de las no tratadas siendo de 11 años y medio. Una de las pacientes presentó menarquia espontánea (11 años y 4 meses). Se realizó gonadectomía profiláctica bilateral a los 9 años en una paciente. De los trastornos asociados hemos objetivado: dos tiroiditis autoinmune, una celiaquía, dos hipoacusias, dos escoliosis; por contra no hemos observado patología cardiovascular.

Conclusiones:

Existe gran conocimiento del ST en las áreas de primaria de pediatría. A fin de realizar diagnóstico precoz, se debería realizar cariotipo a las nacidas con talla baja sin causa perinatólogica aparente.

P1/D2D3-194

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE ACCIÓN PROLONGADA PARA EL MANEJO DEL HIPERINSULINISMO DIFUSO, DOS AÑOS DE EXPERIENCIA

R. Barriga Buján¹, A. Muinelo Segade², AM. Prado Carro², A Bello Fernández², C. Martínez Roca²

⁽¹⁾Hospital Materno Infantil Teresa Herrera-Eoxi A Coruña/ Pediatría, ⁽²⁾Hospital Materno Infantil Teresa Herrera- Eoxi A Coruña

Introducción

El hiperinsulinismo congénito se caracteriza por episodios recurrentes de hipoglucemia grave en la infancia. El objetivo fundamental del tratamiento es la normalización de la glucemia. En las formas difusas, la primera línea de tratamiento es médica con diazóxido y como segunda línea el octreótide subcutáneo diario (análogo de somatostatina de acción corta). Estudios recientes describen el empleo de acetato de lanreótide (análogo de somatostatina de acción prolongada) como seguro y eficaz con la ventaja de su administración en dosis única subcutánea mensual.

Caso clínico

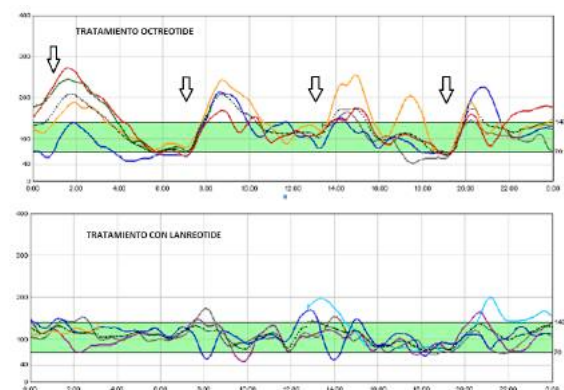
Presentamos una niña de 9 años diagnosticada de hiperinsulinismo congénito difuso por mutación en el gen ABCC8 (3576delG) en homocigosis.

Ingresada al nacimiento por hipoglucemias que persisten a pesar de elevados aportes de glucosa iv. A los 3 días de vida se inicia tratamiento con octreótide en perfusión continua con adecuada respuesta, cambiando a vía subcutánea a los 35 días de vida.

Durante la infancia, a pesar del tratamiento con octreótide subcutáneo 4 dosis/día (1,8 mcg/kg/día), alimentación continua nocturna y cada 2-3 horas diurna, presenta frecuentes hipoglucemias y precisa varios ingresos por hipoglucemias graves o descompensaciones metabólicas.

A los 8 años de edad se inicia pauta con acetato de lanreótide mensual (2 mcg/kg/mes) presentando una disminución marcada de la variabilidad glucémica (figura 1), pudiendo suspender tanto el tratamiento con octreótide como la nutrición enteral a débito continuo nocturna. Este cambio permite una reducción del IMC (de obesidad a normopeso) y una importante mejora en calidad de vida.

FIGURA 1



Conclusiones

El inicio de tratamiento con lanreótide permitió una gran mejora en el control metabólico de nuestra paciente mediante una disminución significativa en la variabilidad glucémica así como el control del peso. Además ha mejorado su calidad de vida de forma importante, permitiendo la retirada de la nutrición enteral continua nocturna y la reducción del número de inyecciones.

Como efectos secundarios únicamente hemos evidenciado nódulos subcutáneos en el lugar de inyección que se resuelven al cabo de varias semanas. En línea con los datos publicados no hemos observado cambios en la velocidad de crecimiento ni en los niveles de IGF1.

P1/D2D3-195

INTEGRACIÓN DE LA ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UNIDADES FUNCIONALES MULTICÉNTRICAS. EXPERIENCIA DE UNA UNIDAD FUNCIONAL DE ENDOCRINOLOGÍA. PEDIÁTRICA

P. Terradas Mercader¹, A. Feliu Rovira², R. Monne Gelonch³, N. Rodríguez Zaragoza⁴, P. García Pellegrí⁵, M. Escolà Llop⁴, I. Porcar Cardona², M. Hernandez Herrero³

⁽¹⁾ Pius Hospital de Valls/Pediatría, ⁽²⁾ Hospital de Sant Joan. Reus, ⁽³⁾ Hospital Joan XXIII. Tarragona, ⁽⁴⁾ Hospital Verge de la Cinta. Tortosa, ⁽⁵⁾ Hospital de Mora de Ebro. Mora de Ebro

Introducción:

Los Pediatras con dedicación preferente a la Endocrinología Pediátrica, de una zona determinada, el día 05/04/2014 nos constituimos como grupo con el objetivo de compartir nuestra experiencia profesional para conseguir una mejor eficiencia y cualidad en la atención de nuestros pacientes.

Objetivos:

Asistenciales:

Establecer protocolos comunes. Delimitar responsables referentes en patologías concretas. Discutir indicaciones terapéuticas. Definir una cartera de servicios común. Discusión de casos problema.

Docentes:

Participar en la docencia de los residentes de los hospitales Universitarios. Realizar cursos de formación. Incidir en el entorno.

Investigación:

Planteo de trabajos de investigación conjuntos en el ámbito de la Endocrinología Infantil.

Material i métodos:

- Reunión de todos los Endocrinólogos Pediátricos de nuestra zona en ejercicio y en formación, establecer calendarios bimensuales de reuniones para desarrollar los objetivos marcados y concretar tareas individuales y plazos.
- Constituirnos como una unidad funcional con los objetivos ya expuestos.
- Dar a conocer esta iniciativa a la dirección de cada Centro Hospitalario a la que pertenecen los diferentes profesionales.

Resultados:

ASISTENCIALES:

- Se han discutido diversos casos clínicos para consensuar el tratamiento a seguir.
- Hemos iniciado la realización y consenso de protocolos y guías conjuntas, habiendo completado: Cetoacidosis diabética; Manejo práctico de la diabetes; Criterios de derivación primaria-hospital.

DOCENTES: Miembros del grupo han participado como docentes en los cursos de Pediatría de 2 hos-

pitales de nuestra zona. Participación en las reuniones del Grupo de Endocrinología Pediátrica de nuestra Sociedad de Pediatría. Se ha organizado y realizado un curso para Residentes de Pediatría con el tema: manejo inicial de la Diabetes.

INVESTIGACIÓN: Se han analizado 3 trabajos dentro del campo de la Endocrinología pediátrica que están realizando miembros del grupo.

Conclusiones

Les subespecialidades pediátricas están representadas por pocos especialistas que se encuentran dispersos en el territorio.

Dicha forma de trabajar en unidades funcionales puede ser un modelo que permita un aprovechamiento de recursos, unificación de actuaciones, mejora en la coordinación con Atención Primaria y la implementación de actividades docentes y de investigación.

P1/D2D3-196

VALORACIÓN DE ADOLESCENTE CON GALACTORREA

I. Mulero Collantes

Hospital Universitario Río Hortega. Servicio de Pediatría

Introducción:

La hiperprolactinemia tiene una etiología muy variada. Por su implicación interesa descartar la patología tumoral hipofisaria, rara en la edad pediátrica. Los prolactinomas suponen el 1.1-6% de los tumores intracraneales pero suponen el 50% de los adenomas hipofisarios.

Caso clínico:

Mujer de 13 años con galactorrea de 6 meses de evolución sin amenorrea ni otra clínica. Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: 2ª/2. Embarazo normal. Cesárea por riesgo de pérdida del bienestar fetal. Somatometría normal al nacer. Menarquía a los 11 años. No se constata ingesta de tóxicos ni toma medicación. Importante componente de estrés por la situación familiar en el momento actual. Exploración física: Peso 59.5 kg (+0.57 DS), talla 161.8 cm (+0.53 DS), IMC 22.76 kg/m² (Pc 75-85 Orbegozo 2004), Tanner IV-V, resto normal. Se realizan varias analíticas donde se objetivan los siguientes valores de PRL: 48.8-44-50.6 ng/ml (1-35). Hemograma y bioquímica con perfil renal y hepático normales. LH 11.2 UI/L, FSH 4.04 UI/L, E2 156 pg/ml. TSH 3.4 mUI/L, T4L 0.95 ng/dl. Testosterona 15 ng/dl, cortisol 16 mcg/dl, 17 OH Progesterona 0.9 ng/ml. Se solicita RMN cerebral e hipófisis donde se objetiva un microadenoma hipofisario 5x3x3 mm ovalado microcaptante. Inicia cabergolina 0.25 mg/semana desapareciendo la galactorrea al mes, sin efectos secundarios y con

PRL a los 2 meses de 0.9 ng/ml. Pendiente nueva prueba de imagen.

Discusión:

La hiperprolactinemia es la alteración endocrina más común del eje hipotálamo-hipofisario siendo múltiples las posibles causas. En nuestro caso en particular se valoraron tres posibles diagnósticos diferenciales inicialmente. La situación de estrés se contempló al principio debido a los datos extraídos del interrogatorio, si bien los niveles de PRL suelen ser inferiores a 40 ng/ml. Tras realizar la prueba de imagen nos podemos plantear si el microadenoma existente se trata de un prolactinoma (aunque las cifras de PRL suelen ser mayores, si bien datos de la bibliografía relacionan el tamaño tumoral con los valores de PRL detectados) o bien podría tratarse de un adenoma no funcionante que origine hiperprolactinemia por «efecto tallo» (al no poder el factor inhibidor de prolactina [PIF] alcanzar adecuadamente la hipófisis posterior).

P1/D2D3-197

HTA SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON TRIPTORELINA: A PROPÓSITO DE TRES CASOS

S. Cerdan Oncala, A. Sáez Sánchez, R. Ruiz Cano, A. Vidal Company, S. Buendía López, A. B Soria Moya

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción

La triptorelina es un decapeptido sintético análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, produce una reducción de la síntesis de testosterona y estrógenos. Se ha descrito la posibilidad de aumento de tensión arterial con el empleo de triptorelina. Presentamos tres casos de HTA secundaria al uso de triptorelina.

Casos clínicos

Caso 1: Niña de 11 años y 7 meses en tratamiento con triptorelina (3.75 mg im/21 días) desde los 9 años por pubertad precoz; antecedentes de HTA en ambas ramas familiares, ingresa para estudio por HTA. Exploración normal, salvo TA > p95. Se inicia estudio etiológico y de repercusión orgánica (hemograma, bioquímica con función renal y perfil lipídico, ECG, ecocardiografía, ecografía abdominal, actividad renina-aldosterona, determinación de catecolaminas y cortisol libre en orina) siendo todo normal. Tras suspensión de tratamiento, normalización progresiva de las cifras tensionales.

Caso 2: Niña de 11 años en tratamiento con triptorelina (3.75 mg im/28 días) desde los 8 años por pubertad precoz, no otros antecedentes, salvo padre hipertenso, remitida a consulta de nefrología por cifras de TA > p 95. Se realiza estudio de extensión,

estando todo dentro de la normalidad. Tras suspensión de tratamiento hormonal se constata normalización de TA.

Caso 3: Niña de 10 años y 8 meses remitida a Urgencias por HTA en contexto de cefalea. En tratamiento con triptorelina (3.75 mg im/28 días) desde los 7 años por pubertad precoz. Padre hipertenso. Exploración normal, salvo TA > p95. Microalbuminuria y proteinuria, resto normal. Precisó tratamiento con enalapril a 0.08 mg/kg/día y suspensión de triptorelina para normalización de cifras de TA. Ha permanecido asintomática.

Conclusiones

La HTA es un efecto indeseado que se ha comunicado en hasta un 5 % de pacientes tratados con análogos de GnRH. La fisiopatología podría deberse a la disminución del calibre de los pequeños vasos en relación con el hipoestrogenismo. Llama la atención la presencia de antecedentes familiares de HTA en nuestros casos, lo que pone de manifiesto que la HTA estuvo potenciada por el fármaco en pacientes con cierta predisposición. Conviene recordar la importancia de la determinación de TA en los pacientes tratados con análogos de GnRH.

P1/D2D3-198

SÍNDROME DE WOLFRAM, PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

P. Díaz Fernández, J.A. García Fernández¹, R. Hernández Martín², S. Ortiz Madinaveitia¹, R. Romero Gil¹, A. Peña Busto¹

⁽¹⁾Hospital Santa Barbara. Complejo Hospitalario de Soria, ⁽²⁾ Centro de Salud Almazán. Soria

El síndrome de Wolfram (SW) o DIDMOAD (diabetes insípida(DI), diabetes mellitus(DM), atrofia óptica(AO) e hipoacusia neurosensorial) es un trastorno autosómico recesivo, neurodegenerativo y de carácter progresivo. La DM se caracteriza por ser no autoinmune y presentar menos complicaciones microvasculares. Puede asociar también hipogonadismo hipo o hipergonadotropo, vejiga neurógena e hidronefrosis, ataxia y alteraciones psiquiátricas. El gen responsable es el WFS1(4p16.1) que codifica la wolframina. Se han descrito aproximadamente 230 mutaciones.

Presentamos la progresión clínica y estudio genético de 2 hermanos varones afectados de SW. Padres consanguíneos. Ambos debutan con DM sin cetosis y anticuerpos negativos. El primer hermano(caso1) a los 7 años y 8 meses y el segundo hermano(caso2) a los 4 años y 6 meses.

El caso1 es diagnosticado de AO en una revisión un año después presentando ceguera completa con

13años. Alcanza un estadio Tanner 3 a los 13años y 8meses con posterior atrofia gonadal e hipogonadismo hipergonadotropo. A los 15años se diagnostica DI y poco después se detecta hipoacusia neurosensorial bilateral.

El caso2 debuta con DM dos años después que el caso1, tres años más tarde presenta AO con progresiva pérdida de visión y con 10años se diagnostica DI. Actualmente tiene un estadio Tanner 1.

La RMN muestra a los 3años del debut del caso1 atrofia de nervios ópticos, quiasma, hipófisis y tallo. Resultó normal en el caso2.

Se sospecha SW ante el diagnóstico de AO del caso1, poco antes del debut del caso2 y ha sido ratificado mediante estudio genético que muestra una mutación en homocigosis en el genWFS1(4p16.1) no descrita previamente.

Actualmente, tras 11 y 9 años de evolución y a pesar de un control metabólico subóptimo, no presentan complicaciones asociadas a la DM. Tampoco presentan afectación urológica ni neurológica pero sí psiquiátrica: depresión y alteraciones de la conducta con auto y heteroagresividad.

El diagnóstico del SW es clínico (DM y AO se consideran criterios suficientes) y con frecuencia se retrasa requiriendo un alto índice de sospecha. Debe considerarse ante DMI en hermanos si anticuerpos negativos, sobre todo si consanguinidad. El estudio genético posibilita el diagnóstico prenatal y consejo genético pero no se ha descrito una correlación genotipo-fenotipo.

P1/D2D3-199

EL ERITROCITO COMO SENSOR DEL ESTRÉS OXIDATIVO ASOCIADO A LAS COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD INFANTIL

R.M. Mateos Bernal¹, D. Gallego Andújar², Ruiz Ocaña², F.M. Visiedo García², A. Sáez de Benito², A.M. Lechuga-Sancho²

⁽¹⁾ Unidad de Investigación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽²⁾ Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción:

Los eritrocitos son las células más abundantes en el ser humano y una de las más especializadas del mismo. Sus características estructurales (no tienen

núcleo, mitocondrias ni ribosomas, ni capacidad para sintetizar proteínas, o dividirse) y su función, como célula transportadora de O₂, determinan su elevada sensibilidad a las variaciones oxidativas que se produzcan en el organismo.

El estrés oxidativo es uno de los principales mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de complicaciones asociadas a patologías como la obesidad, la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, detectándose un mayor nivel de marcadores de estrés oxidativo en sangre y orina de dichos pacientes respecto a individuos sanos.

Objetivos:

Identificar marcadores moleculares de estrés oxidativo y actividad antioxidante que nos permitan detectar entre los niños obesos a aquellos que presenten un mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas (CM) asociadas a la obesidad.

Pacientes y métodos:

Incluimos 6 voluntarios sanos, 6 pacientes obesos sin CM y 12 obesos con CM (alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y/o dislipemia y/o esteatohepatitis no alcohólica). Como marcadores de estrés oxidativo se determinaron los niveles de lipoperóxidos en plasma y en la fase celular (intraeritrocito), y los de 8-isoprostano en orina. También se analizó la actividad antioxidante total en sangre. Dicho análisis se ha realizado a partir de técnicas de espectrofotometría.

Resultados:

No encontramos diferencias en ningún marcador de estrés oxidativo en plasma entre los distintos grupos. Sin embargo, en los eritrocitos, encontramos que el grupo de obesos con CM, presentan niveles mayores de lipoperóxidos y menor capacidad de respuesta antioxidante efectiva respecto a los obesos sin CM o a los controles, entre quienes no hubo diferencias significativas. En orina, también encontramos mayores niveles de 8-isoprostano en el grupo de obesos con complicaciones metabólicas.

Conclusiones:

La sensibilidad del análisis de estrés oxidativo en muestras de sangre de niños obesos, y sus diferencias entre obesos con y sin CM, aumenta cuando los lipoperóxidos se miden en la fase intraeritrocitaria respecto a su análisis en plasma, lo que podría explicar el que previamente no se hayan encontrado diferencias en marcadores de estrés oxidativo en la obesidad infantil.

Autores

Código (ver índice)

A		
Aguayo, A.	E1/d2-001, P1/d2d3-137	
Aguilar Gómez-Cárdenas, F.J.	P1/d2d3-148	
Aguilera García, C.	O1/d2-006, O3/d3-022, O3/d3-023, P1/d2d3-098, P1/d2d3-115	
Alcázar Villar, M.J.	P1/d2d3-025, P1/d2d3-054	
Alcón Saez, J.J.	SP1/d2-010	
Alcudia Muñoz, D.	P1/d2d3-140	
Aleman Masía, M.E.	P1/d2d3-164	
Alfaro Iznaola, C.	P1/d2d3-054, P1/d2d3-078	
Alija Merillas, M.	O4/d3-031, P1/d2d3-058	
Almeida Toledano, L.	PP1/d2-006	
Almirall Oliver, R.	P1/d2d3-192	
Alonso Larruscain, I.S.	P1/d2d3-105	
Alonso Martín, S.	P1/d2d3-051, P1/d2d3-053	
Alonso Sánchez, Á.	SP1/d2-021	
Alonso, M.	O4/d3-027, O4/d3-031	
Álvarez Ballano, D.	P1/d2d3-143	
Álvarez García, L.	P1/d2d3-068	
Álvarez Gómez, M.A.	O2/d2-016, O3/d3-017	
Álvarez Guisasola, F.J.	P1/d2d3-050	
Amado Gutiérrez, A.	P1/d2d3-165	
Amezqueta Tirapigui, A.	P1/d2d3-146	
Amoretti Cubero, S.	P1/d2d3-140	
Anarte Ortiz, M.T.	P1/d2d3-069	
Anda Apiñariz, E.	SP1/d2-021	
Andrés Moreno, MM.	SP1/d2-017	
Andrés Sesma, C.	P1/d2d3-117	
Andrews, H.	P1/d2d3-066	
Angulo García, M.L.	P1/d2d3-065, P1/d2d3-086, P1/d2d3-131	
Aranda Cazón, C.	P1/d2d3-045, P1/d2d3-107	
Araujo García, T.	P1/d2d3-039	
Arenaza, L.	SP1/d2-014	
Arenaza, M.	P1/d2d3-024	
Argente, J.	M2/d3-002, O1/d2-001, PP1/d2-001, PP1/d2-005	
Argente, P.	PP1/d2-005	
Arias Consuegra, M.A.	P1/d2d3-092, P1/d2d3-093, P1/d2d3-182	
Ariza Jiménez, A.	P1/d2d3-026, P1/d2d3-082	
Armengol Camps, E.	O1/d2-003	
Armero Bujaldon, C.	P1/d2d3-100	
Arregui, C.	P1/d2d3-108, P1/d2d3-109	
Arribas Carreira, L.	SP1/d2-021	
Arroyo Díez, F.J.	P1/d2d3-048, P1/d2d3-070	
Artola Aizalde, E.	P1/d2d3-074	
Ascaso Matamala, A.M.	P1/d2d3-098, P1/d2d3-167	
Asensio Ruiz, A.	P1/d2d3-058, P1/d2d3-142	
Astigarraga, I.	SP1/d2-018, SP1/d2-020	
Audí Parera, L.	P1/d2d3-027	
Aza Carmona, M.	O2/d2-014, O4/d3-031,	
	P1/d2d3-172	
Azcona San Julián, C.	P1/d2d3-108, P1/d2d3-109, P1/d2d3-148, P1/d2d3-155	
B		
Bach Faig, A.	P1/d2d3-081	
Bahillo Curieses, P.	P1/d2d3-029, P1/d2d3-050, P1/d2d3-093, P1/d2d3-181, P1/d2d3-182	
Ballesta Martínez, M.	P1/d2d3-172	
Bao Corral, A.	P1/d2d3-138	
Barasoain Millán, A.	P1/d2d3-137, P1/d2d3-176	
Barbadillo San Miguel, A.	P1/d2d3-108, P1/d2d3-109	
Barraza García, J.	P1/d2d3-175, P1/d2d3-176	
Barreda Bonis, A.C.	M1/d2-001, O1/d2-008, P1/d2d3-068, P1/d2d3-132, P1/d2d3-137, P1/d2d3-175, P1/d2d3-176, SP1/d2-019	
Barreiro Conde, J.	P1/d2d3-043	
Barriga Buján, R.	P1/d2d3-165, P1/d2d3-194	
Barrio Torres, J.	P1/d2d3-054	
Barrio, M.A.	P1/d2d3-166	
Barrio, R.	O2/d2-016, O3/d3-017	
Barrios, V.	O1/d2-001	
Barrueta Beraza, M.	P1/d2d3-102	
Bartolomé Albístegui, MJ.	P1/d2d3-087, P1/d2d3-092, P1/d2d3-181, P1/d2d3-182	
Bassols, J.	O1/d2-005, O2/d2-009, O3/d3-021, P1/d2d3-100	
Becerra Alonso, D.	P1/d2d3-160	
Bedoya Carpenté, JJ.	P1/d2d3-115	
Beinbrech, B.	P1/d2d3-164	
Beisti Ortego, A.	P1/d2d3-187	
Bel Comos, J.	PP1/d2-002, SP1/d2-012	
Bel Pique, A.	P1/d2d3-038	
Bello Fernández, A.	P1/d2d3-165, P1/d2d3-194	
Bello Gutierrez, P.	PP1/d2-007	
Benito Sanz, S.	O2/d2-014, P1/d2d3-172	
Bermúdez de la Vega, J.A.	P1/d2d3-056, P1/d2d3-173, SP1/d2-011	
Bernal Carrasco, J.	O4/d3-025	
Bernatene, D.	P1/d2d3-135	
Berrade Zubiri, S.	P1/d2d3-042, P1/d2d3-096, P1/d2d3-108, P1/d2d3-109, P1/d2d3-110, P1/d2d3-117, P1/d2d3-133, P1/d2d3-146, SP1/d2-021	
Bertholt Zuber, L.	P1/d2d3-079, P1/d2d3-116	
Bezanilla López, C.	O2/d2-014, P1/d2d3-094	
Bilbao Gassó, L.	O1/d2-003, P1/d2d3-141	
Blanco Barrio, A.	P1/d2d3-065, P1/d2d3-086, P1/d2d3-092, P1/d2d3-093, P1/d2d3-131, P1/d2d3-181, P1/d2d3-182	

Leyenda: C=Conferencia; M=Mesa redonda; E=reunión con el Experto; O=comunicación Oral; SP=Sesión de Pósters; PP=Póster Premio; P=Póster; n/dn-nnn=nºsesión/nºdía-nºorden.

Blarduni Cardon, E.	P1/d2d3-040	Castro Corral, L.	P1/d2d3-057
Blasco González, L.	O3/d3-018	Castro Feijoo, L.	P1/d2d3-043
Blumenfeld, J.	P1/d2d3-028	Català Puigbó, M.	P1/d2d3-027
Bonet Alcaina, M.	P1/d2d3-118	Catalán Lambán, A.	P1/d2d3-108, P1/d2d3-109, P1/d2d3-148, P1/d2d3-155
Bonillo Perales, A.	P1/d2d3-047	Cecenarro, L.	PP1/d2-002
Bonmatí Santané, A.	O1/d2-005, O3/d3-021	Centeno Malfaz, F.	P1/d2d3-154
Borrás, V.	P1/d2d3-027, P1/d2d3-028	Ceñal González-Fierro, M.J.	P1/d2d3-025
Borrell Martínez, B.	P1/d2d3-113	Cerdan Oncala, S.	P1/d2d3-197
Bosch Muñoz, J.	P1/d2d3-193	Cerezo Aguirre, A.	P1/d2d3-077
Bosch, J.	P1/d2d3-028	Chamorro Martín, J.L.	P1/d2d3-138
Braviz Rodríguez, L.	P1/d2d3-099	Chicano Marín, F.J.	P1/d2d3-083, P1/d2d3-147
Buendía López, S.	P1/d2d3-197	Chowen, J.A.	O1/d2-001, PP1/d2-005
Bueno Lozano, G.	O1/d2-006, O3/d3-023, P1/d2d3-167	Chueca Gindulain, M.	O3/d3-024, P1/d2d3-042, P1/d2d3-106, P1/d2d3-108, P1/d2d3-110, P1/d2d3-117, P1/d2d3-133, P1/d2d3-146, SP1/d2-015, SP1/d2-021
Bueno Lozano, M.	P1/d2d3-098		P1/d2d3-065, P1/d2d3-086, P1/d2d3-131
Bueno Martínez, I.	P1/d2d3-167	Cilla Lizárraga, A.	
Burón Romero, A.	P1/d2d3-174	Clemente León, M.	O1/d2-003, P1/d2d3-031, P1/d2d3-157, SP1/d2-009, SP1/d2-015
C		Coca Perea, M.	P1/d2d3-075
Caballero Villarraso, J.	P1/d2d3-036	Comino Vázquez, P.	P1/d2d3-095, P1/d2d3-134
Caballero, E.	P1/d2d3-066	Conde Barreiro, S.	P1/d2d3-059
Caballero-Villarraso, J.	O1/d2-006	Conejero Casares, J.A.	P1/d2d3-056
Cabanas Rodríguez, P.	O4/d3-025, P1/d2d3-043	Conover, C.A.	O1/d2-001
Cabrera Guedes, M.F.	P1/d2d3-091, P1/d2d3-136	Consorcio Endoscreen	O2/d2-015
Cabrera Morente, L.	P1/d2d3-171	Corripio, R.	P1/d2d3-028, P1/d2d3-088, P1/d2d3-192, SP1/d2-012
Cabrinety Pérez, N.	P1/d2d3-038	Costa Alcocer, I.	O4/d3-027
Caimari, M.	P1/d2d3-028, P1/d2d3-164	Costas Caudet, L.	O1/d2-003
Calbet Ferré, C.	P1/d2d3-185	Cremades Romero, B.	SP1/d2-016
Calzada Barrena, J.	P1/d2d3-040, P1/d2d3-052	Creus, J.	O1/d2-005
Campas, V.	P1/d2d3-100	Cruz Rojo, J.	O3/d3-024, P1/d2d3-170
Campos Barros, A.	O1/d2-008, O2/d2-015, P1/d2d3-027, P1/d2d3-068	Cueto González, A.M.	P1/d2d3-041
Campos Martorell, A.	P1/d2d3-081, P1/d2d3-157	Cuñat Romero, A.	P1/d2d3-186
Campos Segovia, A.	P1/d2d3-121	Cuscó Fernández, M.J.	P1/d2d3-121
Campos, A.	P1/d2d3-031	D	
Cancela Muñoz, V.	P1/d2d3-074	Dauber, A.	O1/d2-001
Cánovas Sánchez, L.	P1/d2d3-171, P1/d2d3-191	Daza Aguilar, S.C.	SP1/d2-010
Cañete Estrada, R.	O1/d2-006, O3/d3-023, P1/d2d3-036, P1/d2d3-037, P1/d2d3-071, P1/d2d3-174	De Arriba Muñoz, A.	M1/d2-002, O1/d2-007, O2/d2-012, O4/d3-030, P1/d2d3-032, P1/d2d3-044, P1/d2d3-059, P1/d2d3-128, P1/d2d3-143
Cañete Vázquez, M.D.	O1/d2-006, P1/d2d3-035, P1/d2d3-037	De La Cruz Moreno, J.	P1/d2d3-171, P1/d2d3-183
Capel Flores, I.	P1/d2d3-139	De La Cuesta, A.	P1/d2d3-066
Carcavilla Urquí, A.	O3/d3-024	De La Peña Abad, A.	O2/d2-015
Carceller Benito, F.	P1/d2d3-084, P1/d2d3-144	De La Torre Morales, C.	P1/d2d3-071
Cardiel Valiente, L.	P1/d2d3-032, P1/d2d3-044	De La Torre Santos, S.	P1/d2d3-092, P1/d2d3-093, P1/d2d3-182
Cardona Hernández, R.	P1/d2d3-172	De Lamas Pérez, C.	P1/d2d3-177
Cardona Leyda, V.	P1/d2d3-099	De Leiva Hidalgo, A.	O1/d2-004
Carmona Martínez, A.	P1/d2d3-125	De Lucio Delgado, A.	P1/d2d3-136
Carmona Ruiz, M.	P1/d2d3-125	De Miguel Medina, C.	P1/d2d3-133
Carrasco Torrents, R.	P1/d2d3-156	De Randamie, R.	SP1/d2-021
Carrascosa, A.	P1/d2d3-031, P1/d2d3-157	De Sotto, D.	P1/d2d3-028
Carreira Soler, M.	P1/d2d3-069	De Toro Codes, M.	P1/d2d3-171, P1/d2d3-183
Carreras Abad, C.	P1/d2d3-139, P1/d2d3-192	Del Campo, A.	P1/d2d3-138
Carreras Badosa, G.	O1/d2-005, O2/d2-009, O3/d3-021	Del Hoyo Moracho, M.	P1/d2d3-024
Carreras González, G.	O1/d2-004		
Carreras, G.	P1/d2d3-100, SP1/d2-012		
Casano Sancho, P.	P1/d2d3-046, P1/d2d3-188		
Castañeda Mendieta, R.	P1/d2d3-174		
Castaño González, L.	E1/d2-001, P1/d2d3-077, P1/d2d3-089		
Castaño Martín, L.M.	P1/d2d3-086		

- Del Pozo, A.** O1/d2-008, O2/d2-014, P1/d2d3-172
- Del Roser Amiguett Biain, M.** P1/d2d3-167
- Delgado Carballar, V.** P1/d2d3-069
- Delicado, A.** P1/d2d3-166
- Desikan, V.** O1/d2-001
- Di Franco Sio, P.** P1/d2d3-040, P1/d2d3-052
- Díaz De Rada, A.** P1/d2d3-109
- Díaz Fernández, P.** P1/d2d3-085, P11/d2d3-198
- Díaz Moro, A.** P1/d2d3-152
- Díaz Roldán, F.** O2/d2-009, O2/d2-010, P1/d2d3-100
- Díaz Silva, M.** P1/d2d3-030, P1/d2d3-111
- Díaz Tejeiro, P.** P1/d2d3-108, P1/d2d3-109
- Díaz, F.** PP1/d2-005
- Díez Bayona, V.** P1/d2d3-033, P1/d2d3-149
- Díez López, I.** P1/d2d3-024, P1/d2d3-060, P1/d2d3-163, SP1/d2-014
- Díez Martin, R.** P1/d2d3-140
- Díez Ulloa, M.A.** P1/d2d3-043
- Domené, H.M.** O1/d2-001
- Domínguez Hidalgo, L.** P1/d2d3-150
- Domínguez Montán, M.** P1/d2d3-031
- Domínguez, A.** P1/d2d3-066
- Dulín Iñiguez, E.** SP1/d2-022
- Durá Travé, T.** P1/d2d3-042, P1/d2d3-096, P1/d2d3-108, P1/d2d3-109, P1/d2d3-110, P1/d2d3-117, P1/d2d3-133, P1/d2d3-146
- Durán Fernández-Feijoo, B.** P1/d2d3-123
-
- E**
- Echevarría Fernández, M.** PP1/d2-007
- El Kadaoui Calvo, M.** O4/d3-029, P1/d2d3-144
- Escolà Llop, M.** P1/d2d3-195
- Escribano García, C.** P1/d2d3-127, P1/d2d3-154
- Escribano Muñoz, A.** P1/d2d3-067
- Escribano Subías, J.** P1/d2d3-185
- Espinosa Pousa, A.I.** P1/d2d3-077
- Espinosa, N.** O4/d3-028
- Estalella Mendoza, A.** P1/d2d3-095
- Esteve De Antonio, I.** O4/d3-027
- Expósito Expósito, M.Á.** P1/d2d3-070
- Ezquieta, B.** O3/d3-024, P1/d2d3-166
-
- F**
- Fabregat Farran, M.** P1/d2d3-088
- Feliu Rovira, A.** P1/d2d3-099, P1/d2d3-185
- Feo Ortega, S.** P1/d2d3-073
- Fernández Cancio, M.** P1/d2d3-027, P1/d2d3-031
- Fernández Fernández, M.** O3/d3-019, P1/d2d3-104
- Fernández Fernández, S.** P1/d2d3-113
- Fernández Hernández, E.** P1/d2d3-125
- Fernández Menéndez, A.** P1/d2d3-132
- Fernández Navarro, J.M.** SP1/d2-017
- Fernández Pascual, M.** P1/d2d3-072
- Fernández Ramos, C.** P1/d2d3-077
- Fernández Real, J.M.** O1/d2-005, O3/d3-021
- Fernández Seara, P.** SP1/d2-021
- Fernández Viseras, I.** P1/d2d3-055, P1/d2d3-061, P1/d2d3-103, P1/d2d3-159
- Fernández-Somoano, A.** P1/d2d3-097, P1/d2d3-101
- Fernánez Menéndez, A.** O4/d3-029
- Ferrer, M.** M1/d2-002, O1/d2-007, O2/d2-012, O4/d3-030, P1/d2d3-028, P1/d2d3-032, P1/d2d3-044, P1/d2d3-059, P1/d2d3-073, P1/d2d3-128, P1/d2d3-143
- Flores Casas, N.** P1/d2d3-184
- Flores Erro, U.** P1/d2d3-108, P1/d2d3-109
- Flores González, C.** P1/d2d3-062
- Flores Rojas, K.** P1/d2d3-114
- Fontes Santiago, A.B.** SP1/d2-009
- Founaud Placer, B.** O1/d2-007
- Franquesa Cervantes, L.** O1/d2-004
- Freijo Martín, C.** P1/d2d3-079, P1/d2d3-116
- Freire, A.** PP1/d2-005
- Fresán Ruiz, E.** P1/d2d3-091, P1/d2d3-091
- Frystyk, J.** O1/d2-001
- Fuentes Bolaños, N.** P1/d2d3-171, P1/d2d3-183
- Fuertes Rodrigo, C.** P1/d2d3-187
- Fujita, K.** O1/d2-002
-
- G**
- Galán Bueno, L.** P1/d2d3-048, P1/d2d3-070
- Galán Gómez, E.** P1/d2d3-048
- Galbis Soto, S.** P1/d2d3-029, P1/d2d3-050
- Galceran, L.I.** P1/d2d3-141
- Galdeano Ruiz de Larramendi, A.** P1/d2d3-118
- Galicía Poblet, G.** P1/d2d3-058
- Gallardo Pison, A.** P1/d2d3-080
- Gallego Alcaide, M.J.** P1/d2d3-151, P1/d2d3-169
- Gallego Andújar, D.** P1/d2d3-199
- Gallinas Victoriano, F.** P1/d2d3-096, P1/d2d3-106
- Garagorri Otero, J.M.** P1/d2d3-098, P1/d2d3-167
- García Beltran, C.** PP1/d2-006
- García Bermejo, A.** P1/d2d3-150, P1/d2d3-184
- García Blanes, C.P.** SP1/d2-010
- García Catalán, R.** P1/d2d3-037
- García Cuartero, B.** O3/d3-019, P1/d2d3-104
- García Fernández, J.A.** P1/d2d3-085, P1/d2d3-092, P1/d2d3-181, P1/d2d3-182, P11/d2d3-198
- García Fontecha, C.** P1/d2d3-157
- García Lacalle, C.** O3/d3-019, P1/d2d3-104
- García Maset, L.** O3/d3-018
- García Miñaur, S.** P1/d2d3-172
- García Pellegri, P.** P1/d2d3-195
- García Puente, M.E.** P1/d2d3-126
- García, M.** O4/d3-028
- García-Miñaur, S.** O4/d3-031
- Garin Elkoro, I.** O4/d3-028
- Garriga, M.** P1/d2d3-141
- Gartner, S.** O1/d2-003
- Garza Espí, E.A.** P1/d2d3-032
- Garzón Lorenzo, L.** P1/d2d3-170, P1/d2d3-189
- Gavela-Pérez, T.** P1/d2d3-090
- Gil Campos, M.** O3/d3-023, P1/d2d3-114
- Gil Hernández, A.** O1/d2-006, O3/d3-022, P1/d2d3-098, P1/d2d3-115
- Gil Poch, E.** P1/d2d3-048, P1/d2d3-070
- Gil Rivas, T.** P1/d2d3-092, P1/d2d3-093, P1/d2d3-182
- Gil, Á.** C1/d1-001

Jiménez Gómez, R.	P1/d2d3-037	P1/d2d3-176, P1/d2d3-190,
Godoy Molina, E.	O2/d2-011, P1/d2d3-082	SP1/d2-019
Goicoechea Manterosa, I.	P1/d2d3-188	P1/d2d3-050
Gómez Álvarez, B.	P1/d2d3-051, P1/d2d3-053	P1/d2d3-067, P1/d2d3-155
Gómez De Segura, R.	P1/d2d3-024	P1/d2d3-124
Gómez Gila, A.L.	P1/d2d3-112, P1/d2d3-159	
Gómez Lado, C.	O4/d3-025	
Gómez Llorente, C.	O3/d3-022	
Gómez Llorente, J.	P1/d2d3-047	
Gómez Manchón, M.	P1/d2d3-072, P1/d2d3-126	
Gómez Núñez, A.	O2/d2-015, P1/d2d3-027	
Gómez Recio, L.	O2/d2-013, O3/d3-020	
Gómez Sirvent, J.	P1/d2d3-123	
Gómez Vázquez, J.	P1/d2d3-071	
Gómez Vida, J.	E2/d3-001	
González Benavides, A.	P1/d2d3-096	
González Casado, I.	M1/d2-001, O1/d2-008, O4/d3-028, O4/d3-029, O4/d3-031, P1/d2d3-023, P1/d2d3-068, P1/d2d3-076, P1/d2d3-084, P1/d2d3-132, P1/d2d3-144, P1/d2d3-166, P1/d2d3-172, P1/d2d3-175, P1/d2d3-176, P1/d2d3-178, P1/d2d3-190, SP1/d2-019	
González Cruz, M.	P1/d2d3-160	
González de Buitrago Amigo, J.	P1/d2d3-039	
González Díaz, J.P.	P1/d2d3-091, P1/d2d3-091, P1/d2d3-160, SP1/d2-013	
González Fernández, A.M.	P1/d2d3-083, P1/d2d3-147	
González García, A.	P1/d2d3-039	
González García, H.	P1/d2d3-050	
González García, M.	P1/d2d3-123	
González Hernández, G.	P1/d2d3-051, P1/d2d3-053	
González Irazabal, Y.	O1/d2-007, O4/d3-026	
González Jimeno, A.	P1/d2d3-150, P1/d2d3-184	
González León, I.M.	P1/d2d3-056	
González Moran, G.	P1/d2d3-166	
González Morla, J.	P1/d2d3-075, P1/d2d3-080	
González Morla, J.	P1/d2d3-041	
González Pelegrín, B.	P1/d2d3-059	
González Ruiz De León, E.	E2/d3-002, P1/d2d3-119, P1/d2d3-158, P1/d2d3-179, PP1/d2-008	
González Tarancón, R.	O4/d3-026	
González Vergaz, A.	O3/d3-019, P1/d2d3-025, P1/d2d3-113	
González, U.	SP1/d2-020	
Gorria Redondo, N.	P1/d2d3-065	
Gracia, R.	O4/d3-028	
Granada Ybern, M.L.	PP1/d2-002	
Grasa Lozano, CD.	P1/d2d3-078	
Grau Bolado, G.	P1/d2d3-034, P1/d2d3-089	
Grupo Endocrinología		
Pediatría Castilla y León	P1/d2d3-092, P1/d2d3-093	
Grupo Genoi	P1/d2d3-108, P1/d2d3-109	
Grupo Paidi	O1/d2-006	
Guallar Larpa, M.	P1/d2d3-143	
Güemes Heras, I.	P1/d2d3-186	
Guerra Martín, V.E.	P1/d2d3-091, P1/d2d3-091	
Guerrero Fernández, J.	O1/d2-008, O4/d3-028, P1/d2d3-137, P1/d2d3-175.	
Guillén Pérez, M.A		
Gutiérrez Macías, A.		
Gutierrez Schiaffino, G.		
H		
Harmatz, P.		O1/d2-002
Hawkins, F.		O1/d2-001
Heath, K.E.		O1/d2-008, O2/d2-014, P1/d2d3-172, P1/d2d3-175, P1/d2d3-176
Hernández Acero, I		P1/d2d3-168
Hernández Hernández, A.		P1/d2d3-160
Hernandez Herrero , M.		P1/d2d3-195
Hernández Lagunas, T.		P1/d2d3-108, P1/d2d3-109
Hernández Marco, R.		O3/d3-018
Hernández Marrero, D.		P1/d2d3-053
Hernández Martín, R.		P1/d2d3-085, P11/d2d3-198
Hernández Sanjuan, I.		P1/d2d3-123
Herraiz Gastesi, G.		P1/d2d3-098, P1/d2d3-167
Herrera Arranz, MT.		P1/d2d3-064
Herrero García, A.		SP1/d2-016, SP1/d2-017
Herrero, X.		SP1/d2-012
Higueras Coello, B.		P1/d2d3-064
Hofmann, C.		O1/d2-002
Hornos Velázquez, C.		P1/d2d3-140
Hoyos Gurrea, R.		O1/d2-006, P1/d2d3-122
Huidobro Fernández, A.		PP1/d2-007
Huidobro Fernández, B.		P1/d2d3-120, SP1/d2-022
Hwa, V.		O1/d2-001
I		
Ibañez Estévez, MA		P1/d2d3-102
Ibáñez Garikano, K.		O1/d2-008, O2/d2-014
Ibáñez Muñoz, D.		P1/d2d3-149
Ibáñez, L.		E1/d2-002, O1/d2-005, P1/d2d3-030, P1/d2d3-046, P1/d2d3-100, P1/d2d3-111, PP1/d2-006
Iglesias Escalera, G.		O4/d3-025
Imaz Murguiondo, M.		P1/d2d3-040, P1/d2d3-052
Iparraguirre Rodríguez, S.		P1/d2d3-040, P1/d2d3-052
Itza Martín, N.		O1/d2-008, P1/d2d3-023, P1/d2d3-190
Izquierdo Caballero, R.		P1/d2d3-127, P1/d2d3-154
Izquierdo Martín, A.		P1/d2d3-039
J		
Jaimes Fajardo, N.K.		P1/d2d3-157
Janot, A		O2/d2-010
Jasper, H.		O1/d2-001
Jiménez Alcántara, C.		O2/d2-011, P1/d2d3-082
Jiménez Crespo, M.B.		P1/d2d3-151, P1/d2d3-169
Jiménez Hinojosa, JM.		P1/d2d3-026
Jiménez Huertas, P.		P1/d2d3-034
Justo Ranera, A.		P1/d2d3-146
K		
Kanaan Leis, S.		P1/d2d3-085
Kloverpris, S.		O1/d2-001
L		

- Labarta Aizpún, J.I.** M1/d2-002, O1/d2-007, P1/d2d3-028, P1/d2d3-032, P1/d2d3-044, P1/d2d3-073, P1/d2d3-128, P1/d2d3-143
Labayen, I. SP1/d2-014
Lacámara Ormaechea, N. O4/d3-025
Laliena Aznar, S. P1/d2d3-073
Lapunzina, P. O2/d2-015, P1/d2d3-166
Lara Orejas, E. P1/d2d3-105, P1/d2d3-177
Larrarte, E. SP1/d2-014
Latorre, M. O1/d2-006
Latorre Martínez, E. P1/d2d3-099
Lechuga Sancho, A. P1/d2d3-028, P1/d2d3-062, PP1/d2-003, P1/d2d3-199
Lecumberri Santamaria, B. O1/d2-008, O4/d3-031
Leis Trabazo, R. O1/d2-006, O3/d3-023
Leiva Gea, I. O2/d2-011, P1/d2d3-026
León Falconi, J.L. P1/d2d3-148
León Sánchez, M.L. O4/d3-032
León, S. P1/d2d3-028, SP1/d2-016
Leslie, D. C2/d2-001
Levano Vásquez, J. P1/d2d3-121
Ley Martos, M. P1/d2d3-095
Liese, J. O1/d2-002
Lisbona Ginesta, JM. P1/d2d3-075
Llena Isla, P. P1/d2d3-193
Llorente Cantarero, FJ. O3/d3-023
Llorente Cereza, MT. P1/d2d3-187
López Bermejo, A. O1/d2-005, O2/d2-009, P1/d2d3-100, PP1/d2-006
López Capapé, M. P1/d2d3-121
López De Lara, D. P1/d2d3-045, P1/d2d3-107
López González, V. O1/d2-008
López Lois, G. P1/d2d3-126
López Mármol, A.B. P1/d2d3-071, P1/d2d3-174
López Mármol, R. P1/d2d3-071
López Ortega, R. P1/d2d3-193
López Quesada, E. P1/d2d3-153
López Sigüero, J.P. O2/d2-011, P1/d2d3-026
López Úbeda, M. M1/d2-002, O2/d2-012, O4/d3-026, P1/d2d3-073, P1/d2d3-128, P1/d2d3-143
López-Martínez, MA. P1/d2d3-090
Lorente Blázquez, I. P1/d2d3-024, P1/d2d3-060
Lorenzo Sanz, G. O4/d3-025
Losada Pérez, M. P1/d2d3-081
Lou Francés, G. M1/d2-002, P1/d2d3-059, P1/d2d3-073
Luján Martínez, J. P1/d2d3-121
Lumbreras García, C. SP1/d2-021
Luzuriaga Tomás, C. P1/d2d3-116
- M**
- Macarulla, T.** P1/d2d3-024
Macayo, F. P1/d2d3-135
Macías López, F. P1/d2d3-055, P1/d2d3-061
Maldonado Lozano, J. O1/d2-006
Manzano Recio, F. PP1/d2-004, P1/d2d3-057
Manzano Varo, C. P1/d2d3-118
Maña Montalvo, B. P1/d2d3-102
Mañanes Negro, C. P1/d2d3-077
Marañón González, E. P1/d2d3-102
Marbán Calzón, M. P1/d2d3-150, P1/d2d3-184
Marichal Hernández, C. SP1/d2-013
Marín Uruña, S. P1/d2d3-127, P1/d2d3-154
Márquez Dos Santos, L.M. PP1/d2-004
Martí Del Moral, A. P1/d2d3-108, P1/d2d3-109
Martín Alonso, M. O2/d2-013, O3/d3-020, P1/d2d3-130, P1/d2d3-181, P1/d2d3-182, PP1/d2-004
Martín Armentia, S. P1/d2d3-127, P1/d2d3-154
Martín Belinchón, M. O4/d3-025
Martín Calvo, N. P1/d2d3-108
Martín Castiblanco, D. P1/d2d3-150
Martín Frías, M. O2/d2-016, O3/d3-017
Martín Gómez, F.J. P1/d2d3-058, P1/d2d3-142
Martín Tejedor, B. O2/d2-011, P1/d2d3-069
Martínez Aldecoa, Fj. P1/d2d3-102
Martínez Barahona, M. PP1/d2-002
Martínez Calcerrada, JM. O3/d3-021
Martínez De La Ossa Sáenz-López, R. P1/d2d3-122
Martínez De Lapiscina, I. E1/d2-001, O4/d3-027, P1/d2d3-089
Martínez De Mena, R. O4/d3-025
Martínez Del Pozo, C. P1/d2d3-189
Martínez Gómez, S. P1/d2d3-102
Martínez Hernández, J.A. C3/d3-001
Martínez Moya, G. P1/d2d3-171, P1/d2d3-183
Martínez Roca, C. P1/d2d3-194
Martínez Sopena, M.J. P1/d2d3-029, P1/d2d3-050, P1/d2d3-182
Martínez-Aedo Ollero, M.J. O2/d2-011, P1/d2d3-026
Martínez-Villanueva, J. PP1/d2-001
Martos Estepa, R. P1/d2d3-035
Martos Moreno, G.Á. O1/d2-001, O1/d2-002
Martos Tello, J.M. P1/d2d3-067, P1/d2d3-155
Martos, I. PP1/d2-005
Mas Comas, A.M. P1/d2d3-188
Mateo Anarte, M. P1/d2d3-082
Mateos Bernal, R.M. P1/d2d3-199
Mateu, N. O3/d3-021
Mayoral González, B. P1/d2d3-049, P1/d2d3-168
Mayordomo Morales, I. P1/d2d3-055, P1/d2d3-159
Medina Cano, E. O4/d3-032
Medrano Brockmann, I. P1/d2d3-030
Medrano, M. SP1/d2-014
Méndez Echevarría, A. P1/d2d3-132
Mendiola Sabio, M. SP1/d2-021
Mendizabal Díez, M. P1/d2d3-096, P1/d2d3-106
Menéndez Torre, E. P1/d2d3-049
Mengibar, JM. SP1/d2-012
Mercader, JM. O1/d2-005
Miguel De Zabarte Fernández, J.M. P1/d2d3-059
Minayo Martín, A. O1/d2-004
Mingo Alemany, C. P1/d2d3-028, SP1/d2-016
Miñones Suárez, L. P1/d2d3-033, P1/d2d3-149
Miranda Herrero, C. O4/d3-025
Mogas Viñals, E. P1/d2d3-081
Molina Díaz, R. P1/d2d3-160
Molina Hernando, E. P1/d2d3-179
Molina Suárez, R. P1/d2d3-091, P1/d2d3-091
Mombiedro Arizmendi, M.C. P1/d2d3-029
Momblan De Cabo, J.J. P1/d2d3-047
Monne Gelonch, R. P1/d2d3-099, P1/d2d3-195

Montaño, V.E.	O1/d2-008, O2/d2-015	Otero Fernández, M.	P1/d2d3-043
Monterde Álvarez, L.	P1/d2d3-099	Oxvig, C.	O1/d2-001
Montes Bentura, D.	P1/d2d3-054, P1/d2d3-078	Oyaga Velaz, B	P1/d2d3-102
Montes Suay, F.	O3/d3-018	Oyarzabal Irigoyen, M.	P1/d2d3-042, P1/d2d3-133
Mora Palma, C.	P1/d2d3-023, P1/d2d3-068, P1/d2d3-178, SP1/d2-019	Özsu, E.	O1/d2-008
Mora, F.	P1/d2d3-063	P	
Moráis, A.	O4/d3-028	Pacheco Delgado, MS.	P1/d2d3-025
Morell Azanza, L.	P1/d2d3-108, P1/d2d3-109	Pacho Beristain, N.	P1/d2d3-040, P1/d2d3-052
Moreno Aznar, L.	O3/d3-023, P1/d2d3-098	Padin Fontán, M.	P1/d2d3-138
Moreno Carbonell, V.	P1/d2d3-048	Palenzuela Revuelta, I.	P1/d2d3-079
Moreno De Marcos, N	P1/d2d3-187	Palla Garcia, M.	P1/d2d3-028
Moreno Macián, F.	SP1/d2-016, SP1/d2-017	Palomares, M	O4/d3-025, P1/d2d3-166
Moreno Salgado, J.L	P1/d2d3-151	Palomo Atance, E.	O4/d3-032
Moreno, F.	P1/d2d3-028	Parejo Díaz, P.	P1/d2d3-065, P1/d2d3-087
Moreno, J.C.	O4/d3-025, O4/d3-028	Pascual Moreno, P.	P1/d2d3-039
Morte Molina, B.	O4/d3-025	Pascual Torres, M.	P1/d2d3-185
Moya Martínez, G.	P1/d2d3-191	Pastor Villaescusa, M.B.	O1/d2-006
Muinelo Segade, A.	P1/d2d3-194	Pecora, R.	P1/d2d3-135
Mulero Collantes, I.	P1/d2d3-092, P1/d2d3-093, P1/d2d3-182, P1/d2d3-196	Peláez Cabrera, M.J.	P1/d2d3-151, P1/d2d3-169
Muñiz Fontán, M.	P1/d2d3-152	Pelaz Antolin, A	P1/d2d3-107
Muñoz Cacho, P.	P1/d2d3-079	Peña Busto, A.	P11/d2d3-198
Muñoz Pérez, S.	P1/d2d3-039	Peña Roca, J.	P1/d2d3-185
Muñoz Serrano, A.	P1/d2d3-150, P1/d2d3-184	Perales Martinez, J.L.	O4/d3-030
Muñoz Villanueva, MC.	P1/d2d3-114	Peralta Rufas, E.M.	O2/d2-012, P1/d2d3-128
Muñoz-Calvo, MT.	O1/d2-001	Perea Gutiérrez, A.	P1/d2d3-023, P1/d2d3-076, P1/d2d3-166, P1/d2d3-178, SP1/d2-019
Murillo Vallés, M.	PP1/d2-002, SP1/d2-012	Pereda Aguirre, A.	P1/d2d3-170
Murray Hurtado, M.	SP1/d2-013	Pérez Adell, M.	P1/d2d3-192, P1/d2d3-192
Muzumdar, R.	O1/d2-001	Pérez Aytés, A.	O3/d3-024
N		Pérez Campos, D.	P1/d2d3-024
Nabera Mardaras, I.	P1/d2d3-146	Pérez De Nanclares, G.	E1/d2-001, O4/d3-027, O4/d3-028
Nafía Prada, C.	P1/d2d3-058, P1/d2d3-142	Pérez Fernández, JL.	P1/d2d3-102
Naranjo González, C.	P1/d2d3-079, P1/d2d3-116	Pérez Fuertes, E.	P1/d2d3-072, P1/d2d3-126
Natividad Pedreño, M.	P1/d2d3-191	Pérez Gordon, J.	P1/d2d3-116
Navarro Beltrán, P.	O4/d3-030	Pérez Iáñez, R.	E2/d3-001
Navarro Hidalgo, I.	O4/d3-031	Pérez Méndez, C	P1/d2d3-168
Navedo De Las Heras, A.	P1/d2d3-109, P1/d2d3-110	Pérez Navero, JL.	P1/d2d3-114
Niepomnische, H.	P1/d2d3-135	Pérez Pérez, A.	O1/d2-004
Nieves Gil, A	P1/d2d3-102	Pérez Rodríguez, O.	P1/d2d3-045, P1/d2d3-107
Notario Muñoz, C.	P1/d2d3-105	Pérez Sáez, A.	P1/d2d3-052
Novalbos Ruiz, J.P	P1/d2d3-103	Pérez Sánchez, J.	P1/d2d3-088, P1/d2d3-139
Novoa Medina, Y.	P1/d2d3-066	Pérez Santaolalla, E.	P1/d2d3-131
Nuevo Casals, S.	P1/d2d3-141	Pérez Serrano, MJ.	P1/d2d3-102
Núñez Estévez, M.	P1/d2d3-048	Pérez, G.	P1/d2d3-141
Núñez Rodríguez, J	P1/d2d3-077, P1/d2d3-102	Pérez, J.	P1/d2d3-028, SP1/d2-012
O		Pérez-Asenjo, J.	SP1/d2-014
Ochotorena Elicegui, A.	P1/d2d3-108, P1/d2d3-109	Pérez-Jurado, L.A.	O1/d2-001
Olaya Velázquez, I.	P1/d2d3-101	Picon Montejo, M	P1/d2d3-024, P1/d2d3-060
Oliva García, JG.	P1/d2d3-053, P1/d2d3-064	Pie Raventos, S.	P1/d2d3-111
Olivas López De Soria, C.	P1/d2d3-126	Pino Gálvez, M.A	P1/d2d3-071, P1/d2d3-174
Olmos Jiménez, M.J.	P1/d2d3-083, P1/d2d3-120	Pintado Muñoz, M.	P1/d2d3-072
Olza Meneses, J.	O3/d3-023, P1/d2d3-114	Pisa Gatell, S.	P1/d2d3-088
Ontoria Betancort, C.	P1/d2d3-091, P1/d2d3-091	Pizà Oliveras, A.	P1/d2d3-153
Ordoñez Díaz, MD.	P1/d2d3-114	Plana Gil, N.	P1/d2d3-099
Orós Milián, M.E.	P1/d2d3-054, P1/d2d3-078	Plasencia Couchud, A.	P1/d2d3-186
Orta Ponce, M.L.	P1/d2d3-164	Polo Vaquero, C.	O4/d3-031, O1/d2-008
Ortega, FJ.	O1/d2-005	Pombo Arias, M.	P1/d2d3-043
Ortigosa Gómez, S.	P1/d2d3-118	Pons Rodríguez, M.	P1/d2d3-164
Ortiz Cabrera, NV.	P1/d2d3-090	Porcar Cardona, I.	P1/d2d3-099, P1/d2d3-185
Ortiz Madinaveitia, S.	P1/d2d3-085, P11/d2d3-198	Portela Liste, A.	P1/d2d3-051, P1/d2d3-064

- Portero García, N.M.** P1/d2d3-151, P1/d2d3-169
Portillo Nájera, N. SP1/d2-015, SP1/d2-018
Pozas Mariscal, S. P1/d2d3-079, P1/d2d3-116
Pozo García, E. P1/d2d3-051
Pozo, J. O1/d2-001, O4/d3-031
Prada Oliveira, A. PP1/d2-003
Prado Carro, AM. P1/d2d3-165, P1/d2d3-194
Prats Puig, A. O1/d2-005, O2/d2-009
Prieto Heredia, A. P1/d2d3-134
Prieto Massoni, J.R. P1/d2d3-173, P1/d2d3-180
Prieto Matos, P. O2/d2-013, O3/d3-020, P1/d2d3-130, P1/d2d3-152, P1/d2d3-172, P1/d2d3-181, P1/d2d3-182, PP1/d2-004
Prieto Zazo, M.C. P1/d2d3-070
Prieto, P. P1/d2d3-028
Puente Ubierna, L. P1/d2d3-065, P1/d2d3-086, P1/d2d3-131
Puerto Carranza, E. P1/d2d3-041, P1/d2d3-075
Puigarnau Vallhonrat, R. P1/d2d3-153
Pujadas Campmany, R. P1/d2d3-038
- Q**
- Quinteiro, S.** d2d3-062, P1/d2d3-066
Quiroga González, R. P1/d2d3-092, P1/d2d3-093
- R**
- Raat, H.** SP1/d2-012
Rabanal Retolaza, I. O4/d3-029
Rajmil, L. SP1/d2-012
Ramajo Polo, A. O2/d2-013, O3/d3-020
Ramírez, J. O4/d3-031, P1/d2d3-072
Ramon Krauel, M. P1/d2d3-030
Ramos Arroyo, M.A. P1/d2d3-042
Ramos Fuentes, F. P1/d2d3-167
Ravens-Sieberer, U. SP1/d2-012
Redondo, J. O2/d2-009
Regojo Zapata, R.M. SP1/d2-021
Regueras Santos, L. P1/d2d3-092, P1/d2d3-093
Reig Del Moral, C. P1/d2d3-092, P1/d2d3-093
Reis Iglesias, L. P1/d2d3-165
Rellán Rodríguez, S. P1/d2d3-029
Rey Cordo, L. P1/d2d3-138
Rezaie, T. PP1/d2-003
Rial Rodríguez, J.M. P1/d2d3-051, P1/d2d3-053
Riaño Galán, I. P1/d2d3-049, P1/d2d3-097
Ribes Hernandez, P. P1/d2d3-145
Rica Etxebarria, I. P1/d2d3-034, SP1/d2-015
Riera, M. P1/d2d3-141
Ríos Jiménez, D. P1/d2d3-037
Rivas Mercado, M.C. P1/d2d3-025
Rivas Mercado, MC. P1/d2d3-161
Riveiro-Álvarez, R. P1/d2d3-090
Rivera Lujan, J. P1/d2d3-088, P1/d2d3-139
Rivera Sánchez, N.R. P1/d2d3-151
Rivero Martín, M.J. P1/d2d3-025, P1/d2d3-054
Rockman-Greeberg, C. O1/d2-002
Rodas Gallego, M.T. P1/d2d3-138
Rodilla Rojo, E.N. O2/d2-013, O3/d3-020
Rodrigo Bello, MT. SP1/d2-013
Rodríguez Borjabad, C. P1/d2d3-099
Rodríguez Contreras, J. O1/d2-008, O4/d3-031
Rodríguez Delhi, C. P1/d2d3-049, P1/d2d3-097
- Rodríguez Estévez, A.** O4/d3-027, P1/d2d3-034
Rodríguez Fernández, C. P1/d2d3-152
Rodríguez González, A. O4/d3-032
Rodríguez López, S. P1/d2d3-063
Rodríguez Outón, P. P1/d2d3-062
Rodríguez Rivera, V.M. P1/d2d3-024
Rodríguez Sánchez, A. E2/d3-002, P1/d2d3-119, P1/d2d3-120, PP1/d2-007, SP1/d2-022
Rodríguez Sánchez, MD PP1/d2-008
Rodríguez Zaragoza, N. P1/d2d3-195
Rodríguez-Arjona, D. SP1/d2-012
Rodríguez-Arñao, M.D. E2/d3-002, P1/d2d3-119, PP1/d2-007, PP1/d2-008, SP1/d2-022
Rodríguez-Vigil, B. SP1/d2-014
Roldán Martín, B. O2/d2-016, O3/d3-017
Román Del Río, M. P1/d2d3-125
Romero Egea, M.J. P1/d2d3-067
Romero Gil, R. P11/d2d3-198
Romero Pérez, M.D. P1/d2d3-056, SP1/d2-011
Romero Pérez, M.M. P1/d2d3-173, P1/d2d3-180
Romero Sánchez, N. O1/d2-007
Ropero Ramos, E. P1/d2d3-140, PP1/d2-002
Ros Pérez, P. O2/d2-014, O4/d3-031
Rosenfeld, R. O1/d2-001
Rosenova Ivanova, R. SP1/d2-016
Roses Noguer, F. P1/d2d3-111
Rotaetxe Vacas, O. P1/d2d3-102
Royo Gómez, M. P1/d2d3-120, P1/d2d3-145
Rubio Osuna, F. P1/d2d3-036
Rubio, R. SP1/d2-020
Rueda Valencia, M.D. PP1/d2-008
Ruibal Francisco, J.L. P1/d2d3-105, P1/d2d3-177
Ruiz Cano, R. P1/d2d3-197
Ruiz del Olmo Izuzquiza, I.M. P1/d2-002
Ruiz De Zárate Sanz, B. P1/d2d3-055, P1/d2d3-159
Ruiz Garcia, E. P1/d2d3-088, P1/d2d3-139
Ruiz Ocaña, P. P1/d2d3-062, P1/d2d3-095, P1/d2d3-199
Ruiz Ojeda, F.J. O3/d3-022
Rupérez Cano, A.I. O3/d3-022
Rupérez Peña, S. P1/d2d3-092, P1/d2d3-093
- S**
- Sacristán Salarich, E.** P1/d2d3-099
Sáez de Benito, A. P1/d2d3-199
Sáez de Pipaón, M. P1/d2d3-190
Sáez García, L. PP1/d2-003
Sáez Sánchez, A. P1/d2d3-197
Saiz Rodríguez, I. O4/d3-029
Salamanca Zarzuela, B. P1/d2d3-127
Salamanca, L. O1/d2-008, O2/d2-015, P1/d2d3-166, P1/d2d3-175, P1/d2d3-190, SP1/d2-019
Salvador Cañibano, M. P1/d2d3-136, P1/d2d3-160
Samper Villagrasa, M.P. P1/d2d3-098
Sánchez Bao, AM. P1/d2d3-158
Sánchez Del Pozo, J. O3/d3-024, P1/d2d3-170
Sánchez Escudero, V. O3/d3-019, P1/d2d3-025
Sánchez Garvín, D. P1/d2d3-153
Sánchez-Dehesa, R. O3/d3-019, P1/d2d3-104
Sánchez-Villares Lorenzo, C. O2/d2-013, O3/d3-020

Sanchis Plasencia, M.	P1/d2d3-186	Torres Lacruz, M.	P1/d2d3-129, P1/d2d3-156
Sanmartín Sánchez, V.	P1/d2d3-140	Torres Soto, E.	P1/d2d3-187
Santana, A.	P1/d2d3-066	Torres Torres, C.	P1/d2d3-184
Santos Mata, M.A.	P1/d2d3-055, P1/d2d3-061	Trassiera Molina, D.	P1/d2d3-174
Santos Simarro, F.	P1/d2d3-166	Trujillo Caballero, L.	P1/d2d3-119, P1/d2d3-122
Sanz Fernández, M.	E2/d3-002, P1/d2d3-119, P1/d2d3-120, PP1/d2-008, SP1/d2-022	Trujillo-Tiebas, MJ.	P1/d2d3-090
T		V	
Sarasua Miranda, A.	P1/d2d3-024, P1/d2d3-060	Valladares Díaz, A.I.	P1/d2d3-145
Sartorio, G.	P1/d2d3-135	Valle Jiménez, M.	P1/d2d3-035, P1/d2d3-036
Sastre Martínez, A.	P1/d2d3-094, P1/d2d3-158	Valle Martos, R.	P1/d2d3-035
Sastre Urgellés, A.	P1/d2d3-084, P1/d2d3-144	Vallespín, E.	O1/d2-008, O2/d2-014
Sastre, A.	P1/d2d3-178	Valvi, D.	P1/d2d3-097
Schmitz, K.	SP1/d2-010	Vaquero Iñigo, I.	P1/d2d3-106
Sebastiani, G.	P1/d2d3-111, P1/d2d3-156	Varela Moreno, E.	P1/d2d3-082
Segundo Iglesias, C.	PP1/d2-003	Vázquez Cobela, R.	O1/d2-006, P1/d2d3-115
Sentchordi, L.	O2/d2-014, O4/d3-031	Vela Desojo, A.	P1/d2d3-034, P1/d2d3-089
Serra-Juhé, C.	O1/d2-001	Velasco Morgado, R.	P1/d2d3-029
Serrano Madrid, M.L.	P1/d2d3-085	Vendrell Bayona, T.	O3/d3-024, P1/d2d3-041
Sevilla Ramos, P.	P1/d2d3-058, P1/d2d3-142	Ventura, P.S.	P1/d2d3-129
Silla, J.C.	O1/d2-008, O2/d2-015	Vera Sáez-Benito, C.	O2/d2-012, P1/d2d3-044
Sola Mateos, A.	P1/d2d3-042	Verástegui Martínez, C.	P1/d2d3-059
Solé Amat, L.	P1/d2d3-100	Vidal Company, A.	P1/d2d3-197
Solé Mir, E.	P1/d2d3-193	Villafuerte Quispe, B.	O2/d2-016, O3/d3-017
Soler Heredia, A.G.	P1/d2d3-186	Villalba Cabrera, A.	P1/d2d3-034
Soria Moya, A.B.	P1/d2d3-197	Visiedo García, F.M.	P1/d2d3-199
Soriano Guillén, L.	P1/d2d3-090	Vockley, G.	O1/d2-002
Soriano Rodríguez, P.	P1/d2d3-100	Vrijheid, M.	P1/d2d3-097
T		W	
Tabares González, A.	P1/d2d3-113	Wagner, A.	P1/d2d3-066
Tardón, A.	P1/d2d3-097, P1/d2d3-101	X	
Tarjuelo García, I.	P1/d2d3-121	Xargay Torrent, S.	O1/d2-005, O2/d2-009
Tellechea, J.I.	P1/d2d3-135	Y	
Tena-Sempere, M.	M2/d3-001	Yakar, S.	O1/d2-001
Tenorio, J.	PP1/d2-001	Yelmo Valverde, R.	O2/d2-016, O3/d3-017
Terradas Mercader, P.	P1/d2d3-099, P1/d2d3-195	Yesiltepe, G.	O1/d2-008
Terradez Marco, P.	P1/d2d3-186	Yeste Fernández, D.	O1/d2-003, P1/d2d3-031
Tirado Capistros, M.	O1/d2-004, P1/d2d3-046	Yeste González, S.	P1/d2d3-164
Tobalina, I.	SP1/d2-014	Z	
Tojo Sierra, R.	P1/d2d3-115	Zarauza Santoveña, A.	P1/d2d3-068
Tomasini, R.	P1/d2d3-153, P1/d2d3-153	Zhang, H.	O1/d2-002
Torralbo Carmona, A.	P1/d2d3-112		
Torres Barea, I.	P1/d2d3-061		