

## Sumario

Junio 2016, VOLUMEN 7 (1)

### EDITORIAL

La Revista Española de Endocrinología Pediátrica ..... 4

### ORIGINALES

El coactivador de CREB 3 (CRTC3) soluble: una nueva adipoquina asociada a la obesidad infantil ..... 6

Differential regulation of serum SHBG in Mediterranean Girls With features of polycystic ovary syndrome in relation to weight..... 16

Descripción de la historia natural del hipoparatiroidismo y otras alteraciones endocrinas en pacientes con delección 22q11.2..... 24

Infusores subcutáneos continuos de insulina: resultados a medio plazo en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ..... 31

### REVISIONES

Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia ..... 38

### CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Kabuki, una causa rara de hiperinsulinismo ..... 48

Posible complicación endocrinológica de la radiocirugía en el tratamiento del hamartoma hipotalámico..... 53

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2b: indicaciones de tiroidectomía y disección cervical profiláctica en la infancia..... 58

Hábito marfanoide y megacolon gangliónico como forma de expresión de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2b (MEN2B) ..... 65

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidente

Dra. Beatriz García Cuartero

### Secretaria general

Dra. María Victoria Borrás Pérez

### Tesorera

Dra. M<sup>a</sup> José Martínez-Aedo Ollero

### Vocales

Dr. Fernando Aleixandre Blanquer

Dra. María Alija Merillas

Dra. Concepción Fernández Ramos

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Laura Audí Parera

### Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Diego De Sotto Esteban

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de  
acceso libre en:

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



Sociedad  
Española de  
Endocrinología  
Pediátrica

  
ediciones

Rambla del Celler, 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  
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383  
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,  
México D.F. 06500 (México)  
Telf.: + -52 55 5980 9735

Calle 90 n° 16-18, 5ª planta.  
Bogotá D.C. Colombia  
Telf.: +571 7428800

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

**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.

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 7  
Edición 1

## EDITORIAL

- La Revista Española de Endocrinología Pediátrica ..... 4  
*Beatriz García Cuartero*

## ORIGINALES

- El coactivador de CREB 3 (CRTC3) soluble: una nueva adipoquina asociada  
a la obesidad infantil ..... 6  
*Anna Prats-Puig, Pilar Soriano-Rodríguez, Glòria Oliveras, Gemma Carreras-Badosa, Sílvia Espuña,  
Ferran Díaz-Roldán, Francis De Zegher, Lourdes Ibáñez, Judit Bassols, Teresa Puig, Abel López-Bermejo*
- Differential regulation of serum SHBG in Mediterranean Girls With features of polycystic  
ovary syndrome in relation to weight ..... 16  
*Marta Murillo-Vallés, Marina Carbonell-Prat, Isabel Salinas-Vert, Laura Anahi Cecenarro, Josep Roca,  
Joan Bel-Comos, María Luisa Granada-Ybern*
- Descripción de la historia natural del hipoparatiroidismo y otras alteraciones endocrinas  
en pacientes con delección 22q11.2..... 24  
*Paula Casano Sancho, Aracelis Sánchez De Valdés, Katherine Estévez Abad, Noelia Ripoll Trujillo*
- Infusores subcutáneos continuos de insulina: resultados a medio plazo en un  
grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1..... 31  
*Anunciación Beisti Ortego, Mercedes Rodríguez Rigual, Marta Ferrer Lozano,  
Jose Ignacio Perales Martínez, Sonia Abió Albero, Graciela Lou Francés*

## REVISIONES

- Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia ..... 38  
*Cristina Marimón Blanch, Albert Feliu Rovira, Cèlia Rodríguez Borjabad, Daiana Ibarretxe Gerediaga,  
Inés Porcar Cardona, Lluís Masana Marín, Joaquín Escribano Subías, Núria Plana Gil*

## CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de Kabuki, una causa rara de hiperinsulinismo ..... 48  
*Merixell Torrabias Rodas, Tania F Nunes Cabrera, Nativitat Esteve Nuto, Loreto Martorell Sampol*
- Posible complicación endocrinológica de la radiocirugía en el tratamiento del hamartoma  
hipotalámico..... 53  
*Esther González Ruiz De León, María Sanz Fernández, Amparo Rodríguez Sánchez,  
Concepción Miranda Herrero, Ana Jimenez De Domingo, María Dolores Rodríguez Arnao*
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2b: indicaciones de tiroidectomía  
y disección cervical profiláctica en la infancia ..... 58  
*Laura Granel Villach, José Manuel Laguna Sastre, Homero Alfredo Beltrán Herrera,  
Marta Olivares Muñoz, José Luis Salvador Sanchís*
- Hábito marfanoide y megacolon gangliónico como forma de expresión de un  
síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2B (MEN2B)..... 65  
*Santiago Rodríguez Suárez, Jose Salvador García Morillo, Aurora González Estrada,  
Paula García Ocaña, Marta Pérez Quintana, Víctor Manuel Sáñez Montagut*

# La Revista Española de Endocrinología Pediátrica

## The Spanish Journal of Pediatric Endocrinology

Beatriz García Cuartero

*Presidente de la Sociedad Española de Endocrinología Pedátrica (SEEP). Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

Desde que en el año 2010 el Dr. Juan Pedro López Siguero consiguió que empezara a tomar forma nuestra revista de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (REEP), ésta ha avanzado tímidamente, como entiendo no podría ser de otra manera, hasta encontrar el camino adecuado.

Por supuesto esto ha sido posible gracias al esfuerzo de los compañeros que forman parte del Comité Editorial, la Dra. Lidia Castro, el Dr. Leandro Soriano y el Dr. Alfonso Lechuga, y muy particularmente la Dra. Laura Audí.

Tras varios años desde su inicio ahora es necesario replantear su futuro, teniendo en cuenta que en el momento actual es una revista de publicación digital y de libre acceso, salvo el suplemento dedicado al Congreso Anual de la SEEP que se publica en papel. En el 2014 y el 2015 se han publicado 2 números regulares y 2 suplementos. Además se han recibido manuscritos de países de Latinoamérica y algunos manuscritos en inglés.

Creo que la revista es un punto fuerte de nuestra sociedad de cara al futuro, dándonos mayor visibilidad al reflejar nuestras actividades, y siendo presumiblemente un valor añadido en lo que se refiere a la acreditación de la endocrinología pediátrica en nuestro país.

---

#### Correspondencia:

Beatriz García Cuartero  
Servicio de Endocrinología Pediátrica,  
Hospital Ramón y Cajal, Madrid  
E-mail: bgcuartero@salud.madrid.org

Al igual que ha sucedido con nuestra página web, con un crecimiento espectacular, e interesando a profesionales desde zonas del planeta que ni imaginábamos, creo que nuestra REEP puede seguir por un sendero parecido.

En esta idea y para seguir adelante, en una reunión conjunta del comité editorial y la junta directiva de la SEEP, se plantearon diferentes acciones para conseguir una participación mayor de nuestra sociedad en la REEP y potenciar su visibilidad y relevancia:

1. Se decide que un miembro de la Junta Directiva se incorpore a dicha editorial para una implicación más directa con el Comité, así como la incorporación progresiva de los coordinadores o de algún miembro de los diferentes grupos de trabajo. Este Comité se ampliará también con socios relevantes de la SEEP y de otras sociedades científicas afines de forma progresiva.
2. La incorporación preferiblemente del coordinador o de alguno de los miembros de los grupos de trabajo tiene como objeto la colaboración del grupo con al menos un artículo anual para la revista, dando así visibilidad a la actividad del grupo.
3. Ampliar los contenidos de formación continuada como suplementos, aunque sólo los números regulares computen, para la acreditación dentro de las bases bibliográficas con factor de impacto.
4. En este sentido, incorporar a la revista también los Cursos de Postgrado en endocrinología así

como los dedicados a Diabetes, con la idea de captar los fondos económicos dedicados por la industria a la edición de los documentos que se generen de los mismos.

5. Crear un premio anual al mejor artículo original y al mejor caso clínico publicados en la REEP para incentivar las publicaciones. Este apartado ya ha sido aprobado para los próximos premios FSEEP del 2017.

6. Finalmente se plantea modificar las bases de los premios actuales de la FSEEP para que, además de la presentación oral de los trabajos premiados, los autores remitan a la revista un artículo relacionado con dicho trabajo.

Estas iniciativas se desarrollarán durante el 2016-2017, tras las cuales se reevaluarán los resultados de esta estrategia para plantear nuevos objetivos.

Como decía Albert Einstein: En medio de la dificultad yace la oportunidad.

# El coactivador de CREB 3 (CRTC3) soluble: una nueva adipocina asociada a la obesidad infantil

## Soluble CRTC 3: a new adipokine associated with childhood obesity

Anna Prats-Puig<sup>1</sup>, Pilar Soriano-Rodríguez<sup>2</sup>, Glòria Oliveras<sup>3</sup>, Gemma Carreras-Badosa<sup>4</sup>, Sílvia Espuña<sup>5</sup>, Ferran Díaz-Roldán<sup>4</sup>, Francis De Zegher<sup>6</sup>, Lourdes Ibáñez<sup>7</sup>, Judit Bassols<sup>4</sup>, Teresa Puig<sup>8</sup>, Abel López-Bermejo<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Grupo de investigación en pediatría, Instituto de Investigación Biomédica. Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta. Departamento de fisioterapia, Escuela Universitaria EUSES, Universidad de Girona. Girona

<sup>2</sup>Laboratorio Clínico. Fundación Salut Empordà. Figueras, Girona

<sup>3</sup>New Therapeutic Targets Lab (TargetsLab), Unidad de Oncología, Universidad de Girona. Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Josep Trueta. Girona

<sup>4</sup>Grupo de investigación en pediatría. Instituto de Investigación Biomédica. Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta. Girona

<sup>5</sup>Servicio de Pediatría. Fundación Salut Empordà. Figueras, Girona

<sup>6</sup>Department of Development & Regeneration. Universidad de Leuven. Leuven (Bélgica)

<sup>7</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. CIBERDEM, ISCIII, Madrid. Esplugues, Barcelona

<sup>8</sup>New Therapeutic Targets Lab (TargetsLab), Unidad de Oncología. Universidad de Girona. Girona

<sup>9</sup>Grupo de investigación en pediatría, Instituto de Investigación Biomédica. Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta. TransLab Research Group, Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Girona. Girona

### Resumen

**Introducción:** El CRTC3 es el coactivador de CREB más abundante en adipocitos y promueve la obesidad al atenuar la actividad catecolaminérgica en estas células. Los ratones con silenciamiento de CRTC3 son resistentes a la obesidad inducida por dieta hipercalórica. Hasta el momento no se ha demostrado la presencia de CRTC3 en sangre ni su utilidad como marcador de obesidad en humanos. **Objetivos:** Nuestros objetivos fueron 1) determinar si el CRTC3 es una proteína soluble secretada por el tejido adiposo; 2) detectar y cuantificar la proteína en suero de pacientes pediátricos; 3) estudiar su relación con variables metabólicas. **Material y métodos:** Para estudiar la secreción de CRTC3 se utilizaron biopsias de tejido adiposo subcutáneo y visceral de

12 niños prepuberales sanos tras cirugía abdominal. Mediante inmunoblot y ELISA se investigó y cuantificó la concentración de CRTC3 en el medio de cultivo de biopsias de tejido adiposo y además en el suero de 211 niños prepuberales (102 niños y 109 niñas; edad media 6,8 años; 19% con sobrepeso u obesidad). En estos últimos se estudió de manera transversal (7 años de edad) la correlación del CRTC3 sérico con el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal, la tensión arterial sistólica (TAS) y la adiponectina de alto peso molecular (APM), y de manera longitudinal la correlación del CRTC3 sérico a los 7 años de edad con diversos parámetros metabólicos a los 10 años (n=115). **Resultados:** El CRTC3 fue claramente detectable en medio de cultivo de tejido adiposo y en el suero de niños. Las concentraciones séricas de CRTC3 fueron mayores en niños con mayor IMC ( $p=0,001$ ), perímetro abdominal ( $p=0,003$ ), TAS ( $p=0,007$ ) y menor adiponectina de APM circulante ( $p=0,003$ ). En el estudio longitudinal, las concentraciones de CRTC3 a los 7 años se asociaron significativamente con los cambios del valor Z de IMC ( $\beta=0,254$ ;  $p=0,004$ ;  $R^2=0,145$ ) y de adiponectina de APM ( $\beta=-0,271$ ;  $p=0,014$ ;  $R^2=0,101$ ) entre los 7 y 10 años de edad. **Conclusiones:** En niños

### Correspondencia:

Anna Prats-Puig, Grupo de investigación en pediatría, Instituto de Investigación Biomédica, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta. Departamento de fisioterapia, Escuela Universitaria EUSES, Universidad de Girona, Av. França s/n, 17007, Girona  
E-mail: aprats@idibgi.org

prepuberales, el CRT3 es detectable en suero, en parte, por la secreción por el tejido adiposo. Altas concentraciones de CRT3 se asocian con un perfil metabólico desfavorable. Sugerimos que el CRT3 soluble es una nueva adipocina asociada con la fisiopatología de las complicaciones relacionadas con la obesidad infantil.

**Palabras clave:** CRT3, índice de masa corporal, adiponectina de alto peso molecular, niños, tejido adiposo

## Abstract

**Background:** CREB-regulated transcription coactivator 3(CRTC3) is found in adipocytes where it may promote obesity through disruption of catecholamine signaling. We wished to assess whether CRT3 is a soluble protein secreted by adipose tissue (AT), to explore whether CRT3 is detectable and quantifiable in the circulation, and to ascertain whether CRT3 serum concentrations are related to metabolic markers in children. **Methods:** Explants of AT from 12 children were cultured to study the secretion of CRT3 (immunoblot and ELISA). We also performed a cross-sectional and longitudinal study in 211 asymptomatic prepubertal Caucasian children at age of 7 years. 115 of these children were followed up at age of 10 years. We measured circulating concentrations of CRT3 and studied associations between serum CRT3 and metabolic markers. **Results:** Measurable concentrations of CRT3 were found in conditioned media of AT explants and in serum samples. In the cross-sectional study, higher CRT3 concentrations were associated with higher body mass index ( $P=0.001$ ), waist circumference ( $P=0.003$ ), systolic blood pressure ( $P=0.007$ ), and lower high-molecular-weight (HMW) adiponectin ( $P=0.003$ ). In the longitudinal study, serum concentrations of CRT3 at age of 7 years were associated with changes in body mass index ( $\beta=0.254$ ;  $P=0.004$ ;  $r^2=0.145$ ) and HMW adiponectin ( $\beta=-0.271$ ;  $P=0.014$ ;  $r^2=0.101$ ), respectively at age of 10 years. **Conclusions:** CRT3, a newly identified protein that is related to childhood obesity, is present in the circulation, partly as a result of AT secretion. Higher serum CRT3 concentrations are related to and predict a poorer metabolic profile in children.

**Key Words:** CRT3, body mass index, high molecular weight adiponectin, children, adipose tissue

## Introducción

La obesidad infantil es un problema de salud pública que predispone a los individuos a un mayor riesgo a desarrollar obesidad y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta <sup>(1)</sup>. La prevención y el

tratamiento de los trastornos relacionados con la obesidad requieren de una mejor comprensión y del estudio de nuevos marcadores tempranos que predigan el aumento de peso corporal y la obesidad.

Los miembros de la familia de los reguladores de la coactivación de la transcripción de CREB (CRT3) son coactivadores con elemento de respuesta a AMPc (CREB) <sup>(2,3)</sup>. Las moléculas CRT3 están relacionadas con varios procesos fisiológicos, jugando un papel clave en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos <sup>(4-6)</sup>. Un estudio previo ha revelado el CRT3 como un nuevo y prometedor marcador para la obesidad. Concretamente, sugieren que la proteína codificada por el gen CRT3 puede promover la obesidad a través de la interrupción de la señalización de las catecolaminas en los adipocitos <sup>(6)</sup>. Se sabe que las catecolaminas puede activar los receptores beta-adrenérgicos, la activación de la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos en los tejidos diana <sup>(7)</sup> y que la sobre-expresión del receptor beta-adrenérgico 1 en el tejido adiposo parece ser suficiente para conferir resistencia a la obesidad <sup>(8)</sup>. Los ratones deficientes para el gen CRT3 alimentados con una dieta rica en grasas están protegidos contra el desarrollo de la obesidad, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática <sup>(6)</sup>. Estudios en humanos demuestran que el polimorfismo rs3862434 del gen del CRT3 se asoció con elevadas concentraciones de colesterol en plasma, mientras que el polimorfismo rs11635252 se asoció con el exceso de peso y la hipertrigliceridemia en población china Han <sup>(9)</sup>. En resumen, estos resultados indican que una alteración en la actividad de CRT3 puede conducir a un aumento en el gasto de energía <sup>(6)</sup>.

Hay una lista creciente de proteínas con una doble localización, siendo detectadas en el espacio extracelular y también en los compartimentos intracelulares <sup>(10)</sup>. Estas proteínas duales puede tener diferentes acciones en función de su localización, por ejemplo, la proteína de alta movilidad del grupo B1 (HMGB1) interactúa con factores de transcripción nucleares que regulan la expresión de determinados genes <sup>(11)</sup>. Sin embargo, también puede ser secretada y desempeña papeles importantes en la inflamación y la metástasis tumoral <sup>(12,13)</sup>. La proteína de choque térmico 70 (HSP70) es otra proteína con funciones intracelulares bien conocidas, incluyendo la estabilización de estructuras proteicas, la prevención de la agregación de proteínas y, en consecuencia, la regulación de la actividad proteica, la disponibilidad y / o el transporte <sup>(14,15)</sup>. Sin embargo, en cultivo celular se ha demostrado que la HSP70 puede ser liberada al medio extracelular <sup>(16,17)</sup>, y que se puede cuantificar en la circulación de individuos normales <sup>(18,19)</sup>. Aunque las funciones a nivel extracelular no han sido esclarecidas, se cree que pueden internalizarse en diferentes tipos de células para promover su supervivencia <sup>(20-26)</sup>. Por otra parte, los estudios clínicos

han demostrado que la HSP70 circulante podría estar relacionada con enfermedades cardiovasculares<sup>(18)</sup> e infecciones postoperatorias<sup>(19)</sup>.

Actualmente no se sabe si la proteína CRTC3 puede ser secretada y cuantificada en la circulación, y, si ese fuera el caso, si las concentraciones de CRTC3 circulante se podrían relacionar con marcadores metabólicos en humanos. Los objetivos del presente estudio fueron: 1) determinar si el CRTC3 es una proteína soluble secretada por el tejido adiposo; 2) detectar y cuantificar la proteína en suero de pacientes pediátricos; 3) estudiar su relación con variables metabólicas.

## Materiales y Métodos / Participantes:

### Población y aspectos éticos

Se estudiaron 211 niños caucásicos en edad escolar [102 niños y 109 niñas; con una edad media de  $6,8 \pm 0,1$  años; 19% con sobrepeso u obesidad] incluidos en un estudio transversal para el estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños prepúberes. De ellos, 115 niños (57 niños y 58 niñas), cuyas características clínicas no difieren del resto del grupo, se estudiaron longitudinalmente a la edad de ~ 10 años (después de un seguimiento medio de  $3,6 \pm 0,2$  años; el 42,1% de niños de este último grupo entró en la pubertad durante el seguimiento). Los participantes fueron reclutados consecutivamente entre los niños atendidos en los centros de atención primaria del Alt Empordà (Figueres, Vilafant, Roses, Llançà, L'Escala y Castelló) y Girona (Girona y Llagostera). Los criterios de inclusión al inicio del estudio fueron: 1) edad entre 5 y 10 años; 2) ausencia de desarrollo puberal, a juzgar por una enfermera cualificada utilizando los criterios de Tanner (mama en estadio I; volumen testicular <4 ml). Los criterios de exclusión fueron: 1) Presencia de anomalías congénitas; 2) recuentos sanguíneos anormales, función alterada del hígado, el riñón y el tiroides; 3) evidencia de enfermedad crónica o el uso crónico de medicamentos; 4) enfermedades agudas o uso de medicación en el mes anterior a la inclusión al estudio. El estudio de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Dr. Josep Trueta de Girona. El consentimiento firmado se obtuvo de los padres de todos los niños participantes en nuestro estudio.

### Evaluaciones clínicas

El examen clínico se llevó a cabo por la mañana en ayunas y se recogió una muestra de sangre venosa de cada niño. El peso se midió con ropa ligera utilizando una escala calibrada y la altura se midió con un estadiómetro Harpenden. El índice de masa cor-

poral (IMC) se calculó como el peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en m. El IMC estandarizado (valor z del IMC) se calculó ajustando por la edad y el sexo utilizando los datos normativos regionales. Para determinar si hay diferentes concentraciones circulantes de CRTC3 en función del sobrepeso y la obesidad, se utilizaron los criterios de la OMS, para definir a los niños con sobrepeso u obesidad como aquellos que presentan un valor Z del IMC  $\geq 1$ . El perímetro abdominal se midió en posición supina a nivel umbilical. La tensión arterial se midió en posición supina en el brazo derecho después de 10 minutos en reposo utilizando un esfigmomanómetro electrónico (Dinamap ProCare 100, GE Healthcare) con un tamaño de manguito adecuado a la circunferencia del brazo. La pubertad se evaluó por una enfermera entrenada usando los criterios de Marshall y Tanner<sup>(27,28)</sup>.

### Grosor de la íntima media carotídea

El grosor de la íntima media carotídea (gIMC) se midió mediante ecografía de alta resolución (MyLabTM25, Esaote). Las imágenes diastólicas se obtuvieron utilizando un transductor lineal de 12 MHz en el lado derecho a nivel de la arteria carótida distal común, a un cm de distancia de su bifurcación. Se calculó el promedio de cinco mediciones del gIMC en la pared del fondo de la arteria para nuestro estudio. Todas las mediciones fueron tomadas en una visita diferente en todos los niños y fueron realizadas por el mismo observador que desconocía las características clínicas y de laboratorio de los participantes. El coeficiente intra-sujeto de variación fue menor del 6% para las medidas de ultrasonido. Ninguno de los niños de nuestro estudio mostró signos ecográficos de placas de ateroma o de calcificación vascular.

### Variables de laboratorio

Todas las muestras de suero se obtuvieron entre las 8:00 y 9:00 de la mañana en condiciones de ayuno. La glucosa sérica fue analizada por el método de la hexoquinasa. La insulina se midió por inmunoluminiscencia (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corporation). El límite inferior de detección fue de 0,4 mUI/L y el CV intra e inter-ensayo fueron menores del 10%. La resistencia a la insulina se estimó a partir de los valores plasmáticos de insulina y glucosa [ $\text{HOMA-IR} = (\text{insulina en ayunas en mUI/L}) \times (\text{glucosa en ayunas en mg/dl}) / 405$ ]. El colesterol HDL se cuantificó por el método homogéneo detergente selectivo con acelerador (ARCHITECT cSystem, Abbott Laboratories). El CV fue inferior al 4%. Los triglicéridos séricos totales se midieron mediante el control de la reacción de glicerol-fosfato-oxidasa y peroxidasa.

La adiponectina de alta peso molecular (APM) se midió mediante ELISA (LINCO). El límite de detección fue de 0,5 ng/mL y el CV fue menor que 4%. El CRT3 se midió utilizando un inmunoensayo enzimático tipo sándwich (Uscn Life Science Inc) con un límite de detección de 0,086 ng/mL. El CV en nuestro laboratorio fue menor del 6%.

### Biopsias de tejido adiposo

Se recogieron 12 muestras (10 chicos y 2 chicas, edad  $6,1 \pm 1,3$  años) de biopsias de tejido adiposo visceral y subcutáneo después de obtener el consentimiento informado por escrito. Estos niños fueron sometidos a cirugía abdominal por malformaciones o reparación de hernia inguinal urológica. Todos eran asintomáticos (libres de cualquier enfermedad aguda o crónica) y tenían recuentos sanguíneos y funciones de hígado, riñón y tiroides normales. Las biopsias de tejido adiposo se cortaron en trozos pequeños y se lavaron con PBS con 5% de BSA durante 30 min a temperatura ambiente. Las biopsias se incubaron (aproximadamente 300 mg de tejido/pocillo) en placas de 12 pocillos con 1 ml de medio de cultivo DMEM suplementado con 1% de sodio piruvato, 1% de glutamina, 100 U/ml de penicilina y 0,1 mg/ml de estreptomina durante 48 h a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>. Se recogieron los medios de cultivo y los tejidos a las 48 horas para el estudio de las proteínas totales y del CRT3.

El tejido adiposo cultivado se lavó con una solución salina fosfatada y se lisó con una solución de lisis de radioinmunoprecipitación (Upstate) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasas (Sigma-Aldrich) a 4°C durante 30 min. Los restos celulares se eliminaron por centrifugación a 20.000 g durante 15 min (4°C). La concentración de proteína se determinó usando el ensayo de Lowry.

La proteína CRT3 se cuantificó en los medios de cultivo y los lisados de tejido adiposo usando el mismo ensayo comercial descrito anteriormente. Los resultados fueron ajustados por la concentración de proteína total cuantificada por el método de Lowry.

### Evaluación de la viabilidad de las biopsias de tejido adiposo

Se evaluó la viabilidad de las biopsias del tejido adiposo midiendo la actividad del lactato deshidrogenasa (LDH) en el medio de cultivo. El LDH fue medido por la técnica recomendada por la IFCC en que se mide la conversión de L-lacto a piruvato (29) (Architect, Abbott Diagnostics Europe, Milan, Italy). Los CV intra e inter ensayo fueron menores del 4.7 %.

### Western Blot

Como control positivo se utilizó un lisado de células MCF-7 de cáncer de mama (American Type Culture Collection). Las células MCF-7 se incubaron a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> en medio DMEM (Life Technologies) suplementado con: 1% de L-glutamina, 1% de sodio piruvato, 50 unidades/ml de penicilina y 50 mg/ml de estreptomina.

Se utilizó un anticuerpo primario policlonal anti CRT3 diluido 1:500 producido en conejo. El anticuerpo secundario anti conejo se utilizó diluido 1:1.000. Ambos anticuerpos eran de Cell Signaling Technology Inc (Danvers, MA, USA). Tanto las muestras control, como las muestras de tejido adiposo, medio de cultivo y suero siguieron el mismo protocolo para el Western Blot. Se cargó la máxima cantidad de proteína posible según las concentraciones de proteína totales obtenidas para cada muestra y el volumen a cargar en el pocillo. Todas las muestras se incubaron a 70°C durante 10 minutos con tampón LSD (Lithium Dodecyl Sulfate) y 500 mM de dithiothreitol (DTT) a una concentración 10X como agente reductor (Invitrogen, California, USA). La electroforesis se realizó utilizando el gel comercial bis-Tris al 4-12%, al finalizar se realizó la transferencia a una membrana de nitrocelulosa. Después de bloquear la membrana con BSA, se incubó durante toda la noche a 4°C con el anticuerpo primario. Acabada la incubación se hizo un lavado con PBS Tween, se incubó una hora con el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa y se reveló mediante el kit comercial Immobilon Western HRP Substrate (Millipore, Massachusetts, USA).

### Análisis de las bandas

El análisis de las bandas de proteína obtenidas en el Western blot se realizó por densitometría utilizando el software Image J del NIH. Se cuantificó la densidad óptica de cada una de las bandas y posteriormente se normalizaron los valores con la densidad óptica obtenida de la suma de todas las muestras, obteniendo así el porcentaje de cada muestra.

### Estadística

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 12.0 (SPSS Inc). Los resultados se expresan como la media y el IC al 95 %. Las variables no distribuidas normalmente se transformaron matemáticamente para mejorar la simetría. Las diferencias entre los tertiles de CRT3 en suero fueron examinadas por ANOVA de tendencia lineal. Las relaciones entre las variables fueron analizadas por correlación simple seguida de análisis de regresión múltiple usando el método introducir. El nivel de significación se fijó en  $p < 0,05$ .

**Tabla 1.** Variables antropométricas y endocrino-metabólicas en los niños incluidos en el estudio transversal según tertiles de CRTC3.

	Todos los participantes	Tertiles de CRTC3 (ng/mL)			P
		0,090-0,200	0,201-0,316	0,317-1,037	
n	211	70	71	70	--
Sexo femenino (%)	51,7	45,1	54,5	55,6	--
Edad (años)	6,8 (6,7;7,0)	6,7 (6,4;7,0)	6,8 (6,6;7,1)	7,1 (6,8;7,3)	0,163
Talla (cm)	123 (121-124)	121 (119-124)	122 (120-124)	125 (122-127)	0,090
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,2 (16,9;17,6)	16,3 (15,7;16,7)	17,8 (17,1;18,5)	17,5 (16,9;18,2)	0,001
Valor Z IMC	0,13 (-0,01;0,28)	-0,19 (-0,39;0,01)	0,35(0,08;0,63)	0,23 (-0,02;0,49)	0,005
Perímetro abdominal(cm)	56,1 (55,0;57,1)	53,9 (52,3;55,5)	57,0 (55,0;58,9)	57,5 (55,5;59,5)	0,003
TAS (mmHg)	101 (100;103)	98 (97;101)	103 (101;106)	102 (100;104)	0,007
gIMC (cm)	0,040 (0,039;0,041)	0,039 (0,038;0,041)	0,039 (0,037;0,041)	0,041 (0,038;0,043)	0,311
Glucosa (mg/dL)	85,9 (85,0;86,8)	86,4 (84,8;87,9)	85,7(84,2;87,2)	85,9(84,4;87,3)	0,811
Insulina (mIU/L)	3,07 (2,65;3,48)	2,83(2,11;3,56)	3,29(2,51;4,07)	3,11(2,44;3,79)	0,671
HOMA-IR	0,63 (0,57;0,73)	0,53 (0,39;0,68)	0,71 (0,54;0,89)	0,63 (0,53;0,73)	0,332
Triglicéridos (mg/dL)	55,7 (53,3; 58,4)	53,9 (49,3;58,5)	57,3 (52,1;62,4)	55,9 (51,9;59,9)	0,531
HDL Colesterol (mg/dL)	55,0 (53,6;56,5)	56,7 (54,1;59,4)	54,2 (52,0;56,5)	54,1 (51,4;56,8)	0,255
Adiponectina de APM (mg/L)	8,3 (7,8;8,9)	9,6 (8,6;10,5)	7,9(7,0;8,8)	7,5 (6,6;8,5)	0,003

## Resultados

### Identificación de la proteína CRTC3

La proteína CRTC3 se pudo cuantificar tanto en el medio de cultivo de las biopsias de tejido adiposo como en las muestras de suero de los participantes, por Western blot (Figura 1) y por ELISA (Figura 2). Por otra parte, se observó que el tejido adiposo visceral (TAV) secretó más CRTC3 en el medio de cultivo que el tejido adiposo subcutáneo (TAS) (Figura 2).

### Asociaciones transversales

En el estudio transversal, se evaluó si CRTC3 circulante se asociaba con marcadores de riesgo metabólicos en niños prepúberes (n=211). Para este propósito, los participantes estudiados fueron estratificados según tertiles de CRTC3 (Tabla 1). Las concentraciones de CRTC3 más elevadas se asociaron con un mayor índice de masa corporal ( $p=0,001$ ), IMC estandarizado ( $p=0,005$ ), perímetro abdominal ( $p=0,003$ ) y TAS ( $p=0,007$ ) y con menores concentraciones de adiponectina APM

( $p=0,003$ ), en comparación con los niños con concentraciones más bajas de CRTC3 en suero (Tabla 1). En los estudios de correlación, se encontraron asociaciones similares entre las concentraciones circulantes de CRTC3 y el IMC ( $r=0,179$ ;  $p=0,010$ ), IMC estandarizado ( $r=0,166$ ;  $p=0,017$ ), perímetro abdominal ( $r=0,156$ ;  $p=0,029$ ) y TAS ( $r=0,134$ ;  $p=0,041$ ), y la asociación negativa con la adiponectina de alto peso molecular ( $r=-0,228$ ;  $p=0,001$ ), (no se muestran los resultados). Los resultados anteriores se confirmaron mediante análisis de regresión múltiple donde el perímetro abdominal se asoció independientemente con el CRTC3 ( $\beta=0,532$ ,  $p=0,009$ ) en individuos con sobrepeso (Valor Z del IMC  $\geq 1$ ), explicando una variabilidad del 33,2% (Tabla 2).

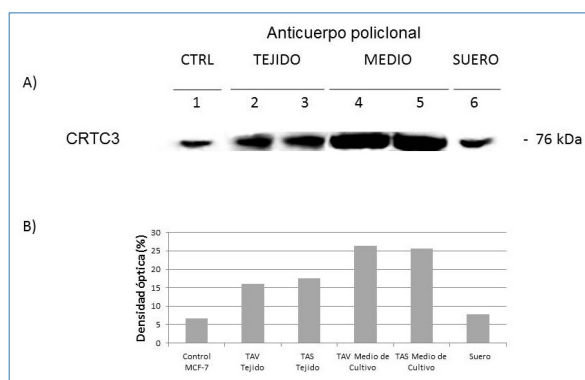
### Asociaciones longitudinales

En el estudio longitudinal, se comprobó que las concentraciones séricas de CRTC3 a la edad de 7 años se asociaron con cambios en los parámetros antropométricos y metabólicos a la edad de 10 años en 115 niños sanos (Tabla 3). Las concentraciones séri-

**Tabla 2.** Modelos lineales multivariantes de la proteína CRTC3 como variable dependiente en niños prepúberes sanos. Los resultados se presentan divididos en dos subgrupos en función del valor Z del IMC al inicio del estudio

	$\beta$	p	R <sup>2</sup>
<b>Todos los participantes (n= 211)</b>			
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	0,128	0,089	0,022
<b>Niños delgados (valor Z IMC &lt; 1; n= 167)</b>			
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	0,032	0,728	0,011
<b>Niños con sobrepeso u obesidad (valor Z IMC ≥ 1; n= 44)</b>			
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	<b>0,532</b>	<b>0,009</b>	<b>0,332</b>

**Figura 1.** Identificación de la proteína CRTC3 por Western blot en muestras representativas de lisado de tejido adiposo, medio de cultivo y suero de los individuos estudiados.

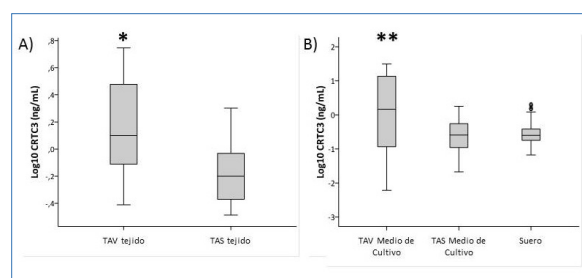


cas de CRTC3 a la edad de 7 años se asociaron significativamente con los cambios en el IMC estandarizado ( $p=0,004$ ), el perímetro abdominal ( $p=0,014$ ), la TAS ( $p=0,022$ ), el colesterol HDL ( $p=0,045$ ) y la adiponectina de APM ( $p=0,007$ ), a los 10 años (Tabla 3). Los modelos de regresión lineal múltiple mostraron que el CRTC3 basal es un predictor independiente de los cambios observados en el perímetro abdominal ( $\beta=0,254$ ,  $p=0,004$  y  $R^2=0,145$ ) y la adiponectina de APM ( $\beta= -0,271$ ,  $p=0,014$  y  $R^2=0,101$ ) en los niños incluidos en el estudio longitudinal (Tabla 4).

## Discusión

Según nuestro conocimiento, es la primera vez que se demuestra que el CRTC3 puede ser una proteína secretada por el tejido adiposo y puede ser cuantificada en suero de niños sanos. Además, mayores concentraciones séricas a los siete años de edad pueden predecir un aumento del perímetro abdominal y una disminución de la adiponectina de APM a los 10 años de edad en niños.

**Figura 2.** Diagrama de caja de las concentraciones de CRTC3.



Se obtuvieron concentraciones cuantificables de la proteína CRTC3 en el medio de cultivo de las biopsias de tejido adiposo mediante las dos técnicas, el western blot y el ELISA, lo que sugiere que el CRTC3 circulante, podría ser originado, en parte, por la secreción del tejido adiposo. La presencia de CRTC3 en sangre aumenta la incertidumbre sobre el papel exclusivo de los CRTCs como co-activadores de CREB en el núcleo<sup>(30,31)</sup>. Actualmente, existe una lista creciente de proteínas con doble localización, encontrándose tanto en el compartimento intracelular como en el extracelular<sup>(10,11,20)</sup>. Nuestros resultados demuestran que CRTC3 es una nueva proteína identificada en la circulación y que además parece estar relacionada con la fisiopatología de las complicaciones relacionadas con la obesidad infantil. Estudios previos han descrito efectos metabólicos de la proteína CRTC3 en tejidos específicos tales como el tejido adiposo, el hígado y el músculo<sup>(6,32-35)</sup>. No descartamos el hecho de que CRTC3, al igual que otras proteínas duales, podría ser internalizada en las células diana para limitar las respuestas celulares a los estímulos hormonales, predisponiendo así a la obesidad. Sin embargo, no podemos excluir la posibilidad de que el CRTC3 circulante podría ser secretado desde el compartimento intracelular como un producto de eliminación. Hacen falta más estudios en modelos animales que no tengan adipocitos, como por ejemplo los ratones A-ZIP/F-1, pada

**Tabla 3.** Variables antropométricas y endocrino - metabólicas en los niños incluidos en el estudio longitudinal segmentadas por tertiles de CRTC3 basal.

	Todos los participantes	Tertiles de CRTC3 (ng/mL)			P
		0,096-0,200	0,201-0,341	0,342-1,687	
n	115	38	38	39	--
Sexo femenino (%)	50,2	48,2	53,1	49,4	--
Niños con pubertad (%)	42,1	35,1	40,0	51,2	--
Δ Edad (años)	3,5 (3,4;3,7)	3,6 (3,5;4,0)	3,6 (3,4;3,9)	3,4 (3,1;3,6)	0,097
Δ Talla (cm)	21,3 (20,3-22,3)	21,3 (19,5-23,1)	22,6 (20,7-24,4)	20,2 (18,6-21,8)	0,148
Δ Valor Z IMC	-0,01 (-0,10;0,09)	-0,18 (-0,35;-0,01)	-0,06 (-0,21;0,18)	0,19 (0,04;0,34)	0,004
Δ Perímetro abdominal (cm)	13,1 (12,1;14,1)	11,0 (9,7;12,2)	14,1 (12,1;16,1)	14,0 (12,4;15,6)	0,014
Δ TAS (mmHg)	1,89 (0,09;3,69)	-0,47 (-3,38;2,45)	0,85 (-2,78;4,48)	5,30 (2,54;8,07)	0,022
Δ gIMC(cm)	0,008 (0,006;0,009)	0,008 (0,007;0,011)	0,008 (0,005;0,011)	0,007 (0,006;0,009)	0,495
Δ Colesterol HDL (mg/dL)	1,25 (-0,19;2,61)	3,76 (1,46;6,07)	-0,11 (-2,89;2,67)	0,09 (-2,14;2,32)	0,045
Δ Adiponectina de APM (mg/L)	7,06 (4,64;9,87)	12,42 (6,16;18,68)	6,14 (2,74;10,55)	2,62 (0,05;4,66)	0,007

**Tabla 4.** Modelos lineales multivariantes del cambio en el perímetro abdominal y la adiponectina de APM como variables dependientes en los niños incluidos en el estudio longitudinal (n = 115)

	β	p	R <sup>2</sup>
<b>Δ Perímetro abdominal</b>			
Perímetro abdominal basal(cm)	0,140	0,144	
Años de seguimiento (años)	0,318	<0,0001	
CRTC3 basal (ng/mL)	0,254	0,004	0,145
<b>Δ Adiponectina de APM</b>			
Adiponectina de APM basal(mg/L)	0,133	0,205	
Años de seguimiento (años)	0,053	0,629	
CRTC3 basal (ng/mL)	-0,271	0,014	0,101

poder esclarecer si el CRTC3 es una nueva adipocina con un papel activo en la obesidad.

Estudios genéticos en ratones sugieren que el CRTC3 de los adipocitos podría desempeñar un papel activo en la resistencia a la insulina y el aumento de masa grasa a través de la atenuación de la señalización de las catecolaminas en el tejido adiposo<sup>(6)</sup>. De acuerdo con esto, estudios previos en humanos han demostrado que el polimorfismo rs3862434 del gen CRTC3 se relaciona con varios índices antropométricos de adiposidad<sup>(6)</sup>, con el sobrepeso y la hipertrigliceridemia en una población china<sup>(9)</sup>. Nues-

tro trabajo, sin embargo, es el primero en demostrar una asociación entre la obesidad y los parámetros metabólicos con valores circulantes de CRTC3 en niños prepúberes. En nuestro estudio longitudinal, concentraciones elevadas de CRTC3 basal se asociaron con el aumento del perímetro abdominal y la disminución de la concentración de la adiponectina de APM a los 10 años de edad, lo que sugiere que el CRTC3 podría predecir la deposición de grasa abdominal en los niños y que ambas proteínas, el CRTC3 y la adiponectina de APM podrían presentar una regulación recíproca; sugerimos que el CRTC3 podría limitar la biosíntesis de la adiponectina de

APM durante la obesidad. Sin embargo, no podemos excluir la posibilidad de que la asociación meramente refleje el aumento de IMC en los niños. Tanto la resistencia a la insulina como la hipertrigliceridemia son trastornos progresivos que pueden comenzar en la infancia y aumentan con la edad; por lo tanto, son necesarios estudios adicionales en individuos obesos y resistentes a la insulina para determinar si el CRT3 puede relacionarse con este tipo de trastornos desde la infancia y también en la edad adulta y para estudiar si la regulación mutua entre el CRT3 y la adiponectina de APM es independiente de la obesidad.

Estudios previos han descrito una diferente sensibilidad frente a la lipólisis inducida por catecolaminas entre los diferentes depósitos de grasa; de hecho, la grasa visceral es más sensible a la acción de las catecolaminas que la grasa subcutánea, en parte debido al aumento de la expresión y función del receptor beta-adrenérgico <sup>(36)</sup>. Tras la activación de los receptores beta-adrenérgicos, las catecolaminas promueven la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos en los tejidos diana <sup>(7)</sup>. Nuestros resultados sugieren que, en los seres humanos, el aumento de la secreción de CRT3 en el tejido adiposo visceral podría conducir a una menor actividad del receptor beta-adrenérgico y a una mayor acumulación de lípidos en este tejido. No obstante se necesitan más estudios longitudinales con un mayor número de voluntarios para aclarar el papel de CRT3 como factor de riesgo para la obesidad infantil.

En conclusión, en niños prepúberes, la proteína CRT3 está presente en la circulación, en parte como resultado de su secreción por el tejido adiposo. Las concentraciones más altas de CRT3 en suero están relacionadas con y predicen un perfil metabólico más desfavorable en niños. Finalmente, sugerimos que el CRT3 podría ser una nueva adipocina asociada con la fisiopatología de las complicaciones relacionadas con la obesidad infantil.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los niños y los padres que participaron en el estudio. G.C.-B. es un investigador PFIS de Investigación Científica del Instituto Carlos III del fondo Nacional de Salud, Madrid, España. Fdz es un investigador clínico del Fondo para la Investigación Científica, Flandes, Bélgica. L.I. es un investigador clínico de CIBERDEM (Centro Español de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas), del Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid, España. J. B. es un investigador Miguel Servet del Instituto Carlos III del Fondo Nacional de Salud, Madrid, España. A.L-B es un investigador I3 del Fondo de Investigaciones Científicas, Ministerio de Ciencia e

Innovación, Madrid, España. Con el apoyo de: concesión no. 10/00553 (a A.L.-B.) del Instituto Carlos III Nacional de Salud (FIS Fondo de Investigaciones Sanitarias y fondo FEDER, Madrid, España).

## Conflicto de intereses

A.P-P, P.S-R , GO , G.C-B , S.E, F.D-R , F de Z , L.I , J.B , T.P y A.L-B no tienen nada que declarar.

## Referencias Bibliográficas

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Suppl 1:4-104.
2. Bittinger MA, McWhinnie E, Meltzer J, Iourgenko V, Latario B, Liu X, et al. Activation of cAMP response element-mediated gene expression by regulated nuclear transport of TORC proteins. *Curr Biol.* 2004;14:2156-61.
3. Konkright MD, Canettieri G, Srean R, Guzman E, Miraglia L, Hogenesch JB, et al. TORCs: transducers of regulated CREB activity. *Mol Cell.* 2003;12:413-23.
4. Altarejos JY, Montminy M. CREB and the CRT3 co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12:141-51.
5. Koo S-H, Flechner L, Qi L, Zhang X, Srean RA, Jeffries S, et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature.* 2005;437:1109-11.
6. Song Y, Altarejos J, Goodarzi MO, Inoue H, Guo X, Berdeaux R, et al. CRT3 links catecholamine signalling to energy balance. *Nature.* 2010;468:933-9.
7. Bachman ES, Dhillon H, Zhang C-Y, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, et al. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science.* 2002;297:843-5.
8. Soloveva V, Graves RA, Rasenick MM, Spiegelman BM, Ross SR. Transgenic mice overexpressing the beta 1-adrenergic receptor in adipose tissue are resistant to obesity. *Mol Endocrinol.* 1997;11:27-38.
9. Ou Z, Wang G, Li Q, Ma Z, Dai M, Zou F. CRT3 polymorphisms were associated with the plasma level of total cholesterol and the risks of overweight and hypertriglyceridemia in a Chinese Han population. *Mol Biol Rep.* 2014;41:125-30.

10. Arnoys EJ, Wang JL. Dual localization: proteins in extracellular and intracellular compartments. *Acta Histochem.* 2007 ;109:89-110.
11. Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, Ferrera D, Porto A, Bachi A, et al. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *EMBO J.* 2003;22:5551-60.
12. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999;285:248-51.
13. Taguchi A, Blood DC, del Toro G, Canet A, Lee DC, Qu W, et al. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature.* 2000;405:354-60.
14. Welch WJ, Feramisco JR. Rapid purification of mammalian 70,000-dalton stress proteins: affinity of the proteins for nucleotides. *Mol Cell Biol.* 1985;5:1229-37.
15. Hartl FU. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature.* 1996;381:571-9.
16. Broquet AH, Thomas G, Masliah J, Trugnan G, Bachelet M. Expression of the molecular chaperone Hsp70 in detergent-resistant microdomains correlates with its membrane delivery and release. *J Biol Chem.* 2003;278:21601-6.
17. Hunter-Lavin C, Davies EL, Bacelar MMFVG, Marshall MJ, Andrew SM, Williams JHH. Hsp70 release from peripheral blood mononuclear cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;324:511-7.
18. Dybdahl B, Wahba A, Lien E, Flo TH, Waage A, Qureshi N, et al. Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation.* 2002;105:685-90.
19. Kimura F, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, et al. Circulating heat-shock protein 70 is associated with postoperative infection and organ dysfunction after liver resection. *Am J Surg.* 2004;187:777-84.
20. Robinson MB, Tidwell JL, Gould T, Taylor AR, Newbern JM, Graves J, et al. Extracellular heat shock protein 70: a critical component for motoneuron survival. *J Neurosci.* 2005;25:9735-45.
21. Johnson AD, Berberian PA, Tytell M, Bond MG. Differential distribution of 70-kD heat shock protein in atherosclerosis. Its potential role in arterial SMC survival. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:27-36.
22. Houenou LJ, Li L, Lei M, Kent CR, Tytell M. Exogenous heat shock cognate protein Hsc 70 prevents axotomy-induced death of spinal sensory neurons. *Cell Stress Chaperones.* 1996;1:161-6.
23. Guzhova I V, Arnholdt AC, Darieva ZA, Kinev A V, Lasunskaja EB, Nilsson K, et al. Effects of exogenous stress protein 70 on the functional properties of human promonocytes through binding to cell surface and internalization. *Cell Stress Chaperones.* 1998;3:67-77.
24. Fujihara SM, Nadler SG. Intranuclear targeted delivery of functional NF-kappaB by 70 kDa heat shock protein. *EMBO J.* 1999;18:411-9.
25. Yu Q, Kent CR, Tytell M. Retinal uptake of intravitreally injected Hsc/Hsp70 and its effect on susceptibility to light damage. *Mol Vis.* 2001;7:48-56.
26. Tidwell JL, Houenou LJ, Tytell M. Administration of Hsp70 in vivo inhibits motor and sensory neuron degeneration. *Cell Stress Chaperones.* 2004;9:88-98.
27. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
28. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
29. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Ferrero CA, Férard G, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:643-8.
30. Amelio AL, Caputi M, Conkright MD. Bipartite functions of the CREB co-activators selectively direct alternative splicing or transcriptional activation. *EMBO J.* 2009;28:2733-47.
31. Wang Y, Vera L, Fischer WH, Montminy M. The CREB coactivator CRTC2 links hepatic ER stress and fasting gluconeogenesis. *Nature.* 2009;460:534-7.
32. Samarajeewa NU, Docanto MM, Simpson ER, Brown KA. CREB-regulated transcription coactivator family stimulates promoter II-driven

- 
- aromatase expression in preadipocytes. *Horm Cancer*. 2013;4:233-41.
33. Than TA, Lou H, Ji C, Win S, Kaplowitz N. Role of cAMP-responsive element-binding protein (CREB)-regulated transcription coactivator 3 (CRTC3) in the initiation of mitochondrial biogenesis and stress response in liver cells. *J Biol Chem*. 2011;286:22047-54.
34. Clark K, MacKenzie KF, Petkevicius K, Kristariyanto Y, Zhang J, Choi HG, et al. Phosphorylation of CRTC3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:16986-91.
35. Watts AG, Sanchez-Watts G, Liu Y, Aguilera G. The distribution of messenger RNAs encoding the three isoforms of the transducer of regulated cAMP responsive element binding protein activity in the rat forebrain. *J Neuroendocrinol*. 2011;23:754-66.
36. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet (London, England)*. 1998;351:1301-2.

# Differential regulation of serum SHBG in Mediterranean Girls With features of polycystic ovary syndrome in relation to weight

Regulación diferencial de la SHBG sérica en función del peso en niñas con rasgos de ovario poliquístico del área mediterránea

Marta Murillo-Vallés<sup>1</sup>, Marina Carbonell-Prat<sup>2</sup>, Isabel Salinas-Vert<sup>3</sup>, Laura Anahi Cecenarro<sup>3</sup>, Josep Roca<sup>4</sup>, Joan Bel-Comos<sup>1</sup>, María Luisa Granada-Ybern<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Pediatrics Service. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (Spain)*

<sup>2</sup>*Clinical Biochemistry Department. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (Spain)*

<sup>3</sup>*Endocrinology and Nutrition Service, Department of Internal Medicine. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (Spain)*

<sup>4</sup>*Epidemiology Unit. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (Spain)*

## Abstract

**Introduction.** Sex hormone-binding globulin (SHBG) has been associated with insulin resistance, and risk of Type 2 diabetes mellitus. **Objective.** Evaluate the relationship among SHBG, insulin resistance and hyperandrogenism markers in adolescents with menstrual abnormalities/hirsutism, and analyze the effect of weight on these markers. **Patients and Methods.** Thirty-five women aged 12-19 years were evaluated. Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) and free androgen index (FAI) were calculated. Hirsutism was assessed by the Ferriman-Gallwey score. Standard deviation scores (SDS) for body mass index (BMI) were calculated and patients were divided into two groups according to their BMI-SDS: <1.5 (normal weight) or >1.5 (overweight or obesity). **Results.** SHBG was lower ( $p=0.015$ ) and HOMA-IR and insu-

lin were higher ( $p=0.001$ ;  $p=0.003$ ) in girls with overweight/obesity. In overweight girls, SHBG levels inversely correlated with BMI-SDS ( $p=0.001$ ), insulin ( $p=0.011$ ), HOMA-IR ( $p=0.025$ ), and FAI ( $p<0.001$ ). In the normal-weight group, SHBG inversely correlated with FAI, testosterone, and hirsutism, and positively with follitropin ( $p=0.021$ ). Stepwise regression analysis showed HOMA-IR as the only independent variable, explaining 43% of SHBG variability ( $p=0.011$ ) in overweight/obese girls. In the normal weight group, follitropin explained 34.7% of changes in SHBG. **Conclusions.** SHBG regulation varied according to BMI. In the overweight/obese group, HOMA-IR explained SHBG's variability, so it could be an early marker of insulin resistance. In the normal-weight group, SHBG variability was explained by follitropin.

**Key Words:** Adolescence, HOMA-IR, BMI-SDS, overweight, obesity, SHBG, hyperandrogenism, follitropin (FSH), Type 2 diabetes mellitus (T2DM)

## Correspondencia:

Marta Murillo-Vallés, Pediatrics Service, Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s/n.  
08916, Badalona, Barcelona, Spain  
E-mail: mgranada.germanstrias@gencat.cat

## Resumen

**Introducción.** La proteína de transporte de los esteroideos sexuales (SHBG) ha sido relacionada con la

insulino-resistencia y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. **Objetivo.** Evaluar la asociación entre la SHBG, la resistencia a la insulina y marcadores de hiperandrogenismo en adolescentes con trastornos menstruales/hirsutismo y analizar el efecto del peso sobre estos marcadores. **Pacientes y Métodos.** Se han evaluado 35 mujeres de 12 a 19 años de edad. Se calcularon el HOMA-IR como índice de resistencia a la insulina y FAI como índice de andrógenos libres. El hirsutismo fue evaluado según la puntuación de Ferriman-Gallwey. Se calcularon los valores estandarizados (SDS) de los índices de masa corporal (IMC) y las pacientes fueron divididas en dos grupos según el IMC-SDS: <1,5 (normopeso) o >1,5 (sobrepeso u obesidad). **Resultados.** La SHBG fue inferior ( $p=0,015$ ) y el HOMA-IR y la insulina superiores ( $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ) en las niñas con sobrepeso/obesidad. En las niñas con sobrepeso, las concentraciones de SHBG se correlacionaron inversamente con el IMC-SDS ( $p=0,001$ ), la insulina ( $p=0,011$ ), el HOMA-IR ( $p=0,025$ ), y el FAI ( $p<0,001$ ). En el grupo con peso normal, la SHBG se correlacionó inversamente con FAI, testosterona y el grado de hirsutismo y positivamente con la folitropina (FSH) ( $p=0,021$ ). El análisis de regresión por pasos seleccionó el HOMA-IR como única variable independiente que explica el 43% de la variabilidad de SHBG ( $p = 0,011$ ) en las niñas con sobrepeso/obesidad. En el grupo con peso normal, la FSH explicó el 34,5% de la variabilidad de la SHBG. **Conclusiones.** La regulación de la SHBG varía en función del IMC. En el grupo con sobrepeso/obesidad, el HOMA-IR explica la variabilidad de la SHBG, de modo que podría constituir un marcador temprano de la insulino-resistencia. En el grupo con peso normal, la variabilidad de la SHBG depende de la FSH.

**Palabras Clave:** *Adolescencia, HOMA-IR, IMC-SDS, sobrepeso, obesidad, SHBG, hiperandrogenismo, folitropina (FSH), diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*

## Introduction

Sex hormone binding globulin (SHBG) is a glycoprotein primarily synthesized in the liver. Its main function has traditionally been considered a transport protein for serum sex steroids, controlling circulating concentrations of free hormones. *In vitro* studies have demonstrated that estradiol stimulates SHBG secretion in a dose-dependent manner, whereas testosterone has a biphasic effect lowering it at both low and high concentrations.

However, there is evidence suggesting that SHBG has other functions besides carrying sex hormones. Recent studies report that SHBG may contribute to the pathophysiology of insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus (T2DM) <sup>(1,2)</sup>.

Observational studies have associated low serum SHBG concentrations with T2DM <sup>(3)</sup>, regardless the level of sex hormones in men or women <sup>(4)</sup>. This suggests that SHBG may have a role in the pathogenesis of T2DM and could allow predicting the risk of developing this disease.

The role of SHBG in the pathogenesis of insulin resistance and T2DM has been mostly analyzed in adults <sup>(3,4)</sup>. A recently published, longitudinal population-based study in adult women showed a significant association between low SHBG levels and an increased risk to metabolic syndrome and T2DM <sup>(5)</sup>. However, only few studies have been carried out in children or adolescents <sup>(6)</sup>.

Menstrual disturbances and hirsutism are common complaints in adolescent girls, the latter especially among women in the Mediterranean area. These features are characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS), the most frequent endocrine disorder in women of reproductive age and considered a polygenic condition partly dependent on genetic and environmental factors <sup>(7)</sup>, more specifically overweight and obesity. However, there is no agreement on how to diagnose PCOS in adolescents and whether the criteria for the diagnosis of this condition in adult women would be suitable for adolescents <sup>(8,9)</sup>.

Considering the few published reports on SHBG alterations in this age group population and the lack of consensus on diagnostic criteria of PCOS in adolescents, the aim of the study is to determine if there is an association of SHBG with insulin resistance and hyperandrogenism markers in adolescent women who complained of hirsutism and/or menstrual disturbances, and if there is an influence of weight on this relationship.

## Materials and Methods

Observational, transversal, and descriptive study in which all adolescent women who visited the Pediatric Endocrinology Unit in a third level University Hospital due to hirsutism or/and menstrual abnormalities between 2009 and 2014 were evaluated.

The study was carried out according to the principles of the Helsinki Declaration of 1975 and the protocol was approved by the ethics committee of the hospital.

Initially, 40 patients who had a complete hormonal and biochemical analysis (including SHBG, sex hormones, and carbohydrate metabolism) with features of polycystic ovarian syndrome <sup>(10)</sup> were included in the study.

Subjects fulfilling the following criteria were included in the study: a) oligomenorrhea and/or anovulation or clinical/biochemical parameters for hyperandrogenism, b) at least two years of evolution since menarche, c) have performed analytical hormones in early follicular phase of the menstrual cycle (post-treatment with oral progesterone overload, 10 mg of Progevera® for 5 days, if amenorrhea).

Exclusion criteria included: a) history of thyroid disorders, b) current treatment with oral contraceptives, c) hyperprolactinemia (>30ng/ml), d) diabetes mellitus, e) Cushing's syndrome, f) androgen secreting tumor, or g) congenital adrenal hyperplasia.

Five patients were excluded from the study due to underlying diseases: two had elevated HbA1c levels (9.1% and 6.3%); they underwent oral glucose tolerance tests and were diagnosed with T2DM and impaired glucose tolerance (IGT), respectively; one patient had non-classical congenital adrenal hyperplasia (serum 17-OH-progesterone concentration after ACTH stimulation of 1052 ng/dL); one patient suffered from neurofibromatosis type 1, and another had adrenal Cushing's syndrome waiting for surgery. Thus, 35 patients were included in the study.

Participants were seen by a pediatric endocrinologist who obtained the following information: patients' medical history, age of menarche, regularity of the menstrual cycle, anthropometric measurements, Tanner stage, scoring of hirsutism (using Ferriman and Gallwey (F-G) score), and other relevant physical alterations (presence of goiter, acanthosis nigricans, etc.). Body mass index (BMI) was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Standard deviation scores (SDS) for BMI were calculated according to Hernández et al. normative data<sup>(11)</sup>.

Blood samples were collected by venipuncture at 07:00 and 08:00 h after an overnight fast. Plasma glucose concentrations were measured by routine clinical chemistry immediately after extraction. HbA1c was measured in blood samples with EDTA by high-pressure liquid chromatography using a fully-automated Adams Menarini HI-AUTO A1c 8160 analyzer manufactured by Arkray (Kyoto, Japan); the inter-assay coefficient of variation (CV) was 1.8% and 1.5% at HbA1c levels of 4.8% and 9.0%, respectively (reference range: 4-5.8 %). Serum samples for the remaining biochemical measurements were immediately frozen and stored at -20°C until assayed, and were analyzed simultaneously under the same analytical conditions.

Serum glucose concentrations were measured with a routine clinical chemistry laboratory analyzer (Cobas c711, Roche Diagnostic, Spain).

Immunoreactive insulin, serum luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, dehydroepiandrosterone (DHEAS), sex hormone binding globulin (SHBG) and testosterone levels were determined using an automated electrochemiluminescence immunoassay (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany).

For insulin, the analytical sensitivity was 0.2 mIU/l and the inter-assay CV < 2.8%. Insulin resistance was assessed by using the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and calculated with fasting glucose and insulin using the following equation:  $HOMA-IR = \text{fasting insulin (mIU/L)} \times \text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5$ .

For LH and FSH, the analytical sensitivity was 0.10 mIU/mL for both and the inter-assay CV was <2.2% for LH and <5.3% for FSH.

For estradiol, the analytical sensitivity was 5 pg/mL and the functional sensitivity was 12 pg/mL; inter-assay CV was <6.2%.

For DHEAS, the analytical sensitivity was 1 ng/mL and the inter-assay CV was < 4.7%.

For SHBG, the analytical sensitivity was 0.350 nmol/l. and the inter-assay CV was < 5.6%.

For testosterone, the analytical sensitivity was 2.5 ng/dL and the inter-assay CV was <8.4%. Free androgen index (FAI) was calculated as the percentage ratio of testosterone to SHBG on a molar basis.

17-hydroxiprogesterone concentrations were measured by a solid-phase <sup>125</sup>I radioimmunoassay (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA). The analytical sensitivity was 7 ng/dL and the inter-assay CV was <10%.

Androstenedione concentrations were measured by a solid-phase <sup>125</sup>I radioimmunoassay (ZenTech, Angleur, Belgium). The analytical sensitivity was 5 ng/dL and the inter-assay CV was <8.7%. Genital ultrasound and other explorations were done when necessary.

In a second phase, in order to assess the effect of adiposity on insulin resistance and other hormonal parameters, the cohort was divided into two groups based on standardized BMI according to Hernández et al. normative data<sup>(11)</sup>:

BMI-SDS < 1.5 (normal weight) or BMI-SDS > 1.5 (overweight or obesity).

Descriptive statistics were expressed as mean±SD. Departure from normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t test was used for

Table 1. Descriptive characteristics of patients included in the study.

	N=35	Reference ranges
Age (years)	14.7 ± 1.61	NA
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.989± 6.9	18-25
BMI-SDS	0.46±0.87	4.14±2.57
Hirsutism (F-G)	10.8± 4.2	<8
LH (mUI/L)	7.6 ± 4.8	2.4-12.6 *
FSH (mUI/L)	4.5 ± 1.4	3.5-12.5*
Estradiol (pg/mL)	40.7± 28	12.5-166*
17-hydroxyprogesterone (ng/dL)	265± 147.5	19-182*
Androstenedione (ng/dL)	357.05 ± 173.6	73-221*
Dehydroepiandrosterone sulphate (ng/mL)	2824.7 ± 1139.8	495-3680
Testosterone (ng/dL)	44.4 ± 19.6	4.6-38.3
SHBG (nmol/L)	29.2± 15.9	32.4-128
Free androgen index (%)	8.0± 7.9	0.29-5.62
Glucose (mmol/L)	4.6 ± 0.4	3.8-5.6
Insulin (mUI/mL)	19.2± 12.1	2.6-24.9
HOMA-IR	3.98± 2.6	0.5-5.5
HbA1c (%)	5.3 ± 0.32	4-5.7
TSH (μUI/mL)	2.8 ± 1.105	0.51-4.3
T4L (ng/dL)	1.169 ± 0.119	0.93-1.6

comparing between mean values of the groups. Associations between variables were evaluated by the Pearson's correlation test, and multiple linear regression analyses were performed by using the stepwise method in order to identify which factors independently determine serum SHBG concentrations.

The statistical significance level was fixed at 5%. Data were analyzed using the SPSS 12.0 statistical package.

## Results

Patients' characteristics and measured parameters (means ± SD) of the whole group are shown in Table 1.

Table 2 shows the same anthropometric, clinical, and laboratory data classified according to their BMI-SDS: either normal weight (BMI-SDS<1.5) (n=19) or overweight/obese (BMI-SDS≥1.5) (n=16).

Mean values (obese vs. normal weight) for SHBG (22.1±11.8nmol/L vs. 35.0±16.9nmol/L,  $p=0.015$ ) were significantly lower in overweight/obese girls. However, both insulin (25.6±13.7 vs. 12.8±5.3,  $p<0.05$ ) and HOMA-IR (5.4±2.8 vs. 2.3±0.63,  $p<0.05$ ) were significantly higher in the overweight/obese group.

No differences were found in androgen levels or degree of hirsutism between groups.

The univariate correlation analysis is summarized in Table 3. In all patients and for the overweight/obese group, SHBG inversely correlated with BMI-SDS ( $r=-0.528$ ,  $p=0.001$  and  $r=-0.509$ ,  $p=0.044$ ), insulin ( $r=-0.476$ ,  $p=0.011$  and  $r=-0.682$ ,  $p=0.007$ ), HOMA-IR ( $r=-0.438$ ,  $p=0.025$  and  $r=-0.656$ ,  $p=0.011$ ), and FAI ( $r=-0.656$ ,  $p<0.001$  and  $r=-0.639$ ,  $p=0.008$ ), respectively.

On the other hand, for the group of patients with BMI-SDS<1.5, the negative correlation between SHBG, BMI-SDS, insulin and HOMA-IR was not significant. However, a significant positive association with FSH ( $r=0.589$ ,  $p=0.021$ ) and negative with testosterone ( $r=-0.476$ ,  $p=0.039$ ), the free androgen index ( $r=-0.736$ ,  $p<0.001$ ) and hirsutism ( $r=-0.491$ ,  $p=0.033$ ) was observed for this group.

A multiple linear regression analysis was performed in order to identify which anthropometric and hormonal variables were independent and could explain the changes in serum SHBG concentrations. Variables that had previously shown a significant correlation with SHBG in the univariate analysis were included in this analysis.

In the group with overweight/obese participants, BMI-SDS and HOMA-IR explained 43% of SHBG variability ( $p=0.045$ ). However, only HOMA-IR was an independent factor for prediction ( $r=0.656$ ,  $\beta=-0.522$ ,  $p=0.011$ ) (Table 4), because BMI-SDS lost statistical significance when corrected for HOMA-IR.

**Table 2.** Patients anthropometric, clinical, and laboratory data classified according to their BMI: normal weight (BMI-SDS<1.5) or overweight or obese (BMI-SDS≥1.5).

	BMI-SDS<1.5	BMI-SDS≥1.5	p
Age (years)	14.6 ± 1.8	14.8 ± 1.4	N.S.
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.4 ± 2.6	31.4 ± 6.4	<0.001
BMI-SDS	0.46±0.87	4.14±2.57	<0.001
Hirsutism (F-G)	11.7 ± 4.3	9.8 ± 4.0	N.S.
LH (mUI/L)	6.6 ± 4.1	8.7 ± 5.5	N.S.
FSH (mUI/L)	4.2 ± 1.5	4.8 ± 1.3	N.S.
Estradiol (pg/mL)	46.7 ± 38.5	35.4 ± 13.2	N.S.
17-hydroxyprogesterone (ng/dL)	289.6 ± 163.7	231.6 ± 119.8	N.S.
Androstenedione (ng/dL)	369.4 ± 204.3	343.2 ± 136.4	N.S.
Dehydroepiandrosterone sulphate (ng/mL)	2907.1 ± 1208.6	2726.8 ± 1083	N.S.
Testosterone (ng/dL)	44.3 ± 22.1	44.5 ± 16.7	N.S.
SHBG (nmol/L)	35.0± 16.9	22.1 ± 11.8	0.015
Free androgen index (%)	6.3 ± 5.7	10.1± 9.7	N.S.
Glucose (mmol/L)	4.6 ± 0.39	4.7 ± 0.39	N.S.
Insulin (mUI/mL)	12.8 ± 5.3	25.6 ± 13.7	0.003
HOMA-IR	2.3± 0.63	5.4± 2.8	0.001
HbA1c	5.17 ± 0.2	5.3 ± 0.37	N.S.
TSH (μUI/mL)	2.84 ± 1.09	2.76 ± 1.15	N.S.
T4L (ng/dL)	1.18 ± 0.11	1.16 ± 0.13	N.S.

**Table 3.** Significant univariate correlations of SHBG.

	Body mass index SDS (BMI-SDS)	Insulin (mUI/mL)	HOMA-IR	Free androgen index (%)	FSH (mUI/L)	Hirsutism (FG)	Testosterone (ng/dL)
All patients	-0.528	-0.476	-0.438	-0.651	0.263	-0.157	-0.239
p (n=35)	0.001	0.011	0.025	<0.001	NS	NS	NS
Patients with BMI-SDS<1.5	-0.313	-0.049	0.247	-0.736	0.589	-0.491	-0.476
p (n=19)	NS	NS	NS	<0.001	0.021	0.033	0.039
Patients with BMI-SDS≥1.5	-0.509	-0.682	-0.656	-0.639	0.075	0.097	0.232
p (n=16)	0.044	0.007	0.011	0.008	NS	NS	NS

In the normal weight group of subjects, FSH and testosterone were selected as predictor variables for SHBG ( $r=0.681$ ;  $p=0.024$ ), but only FSH remained as an independent factor ( $r=0.589$ ,  $\beta=7.562$ ,  $p=0.021$ ) (Table 4); thus, in the final model, each one unit increase in FSH was associated with a 7.562% increase in SHBG concentration.

The relationship between SHBG with both predictors (FSH and HOMA-IR) is shown in figures 1 and 2, respectively.

## Discussion

To date, SHBG was thought to act as a carrier of sex steroids, although recent studies have reported and association between SHBG and increased risk to develop metabolic syndrome and T2DM<sup>(1,2,5)</sup>.

Metabolic syndrome is a risk factor for T2DM, due to the increased insulin resistance that this implies. It is thus necessary to rule out factors that associate to this syndrome, e.g. overweight or obesity, to better study the relationship between SHBG and insulin resistance.

**Table 4.** Linear regression with serum SHBG as the dependent variable.

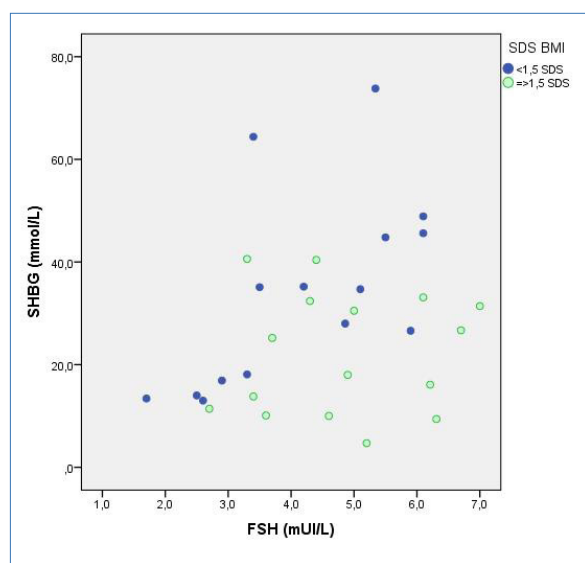
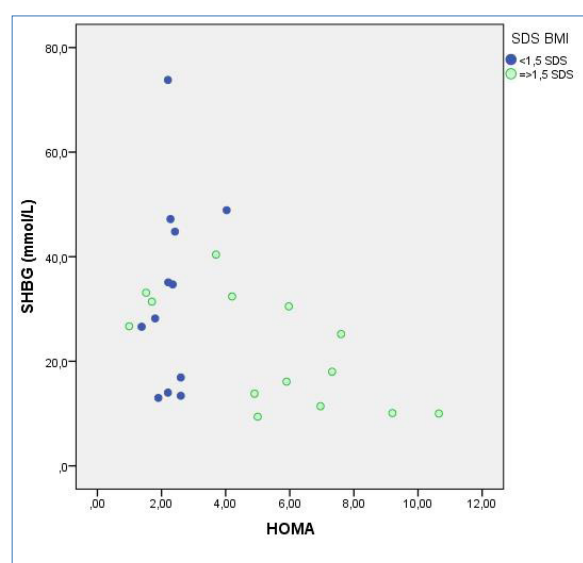
Patients with BMI-SDS&lt;1.5

R= 0.589, R<sup>2</sup>= 0.347

Predictors	$\beta$	p-value	95% CI
FSH (mUI/mL)	7.562	0.021	1.351 - 13.773

Patients with BMI-SDS $\geq$ 1.5R= 0.656, R<sup>2</sup>= 0.430

Predictors	$\beta$	p-value	95% CI
HOMA-IR	-0.522	0.011	-4.155 - (-0.667)

**Figure 1.** Relationship between serum SHBG and serum FSH.**Figure 2.** Relationship between serum SHBG and HOMA-IR.

The levels of SHBG depend on sex and age<sup>(12,13)</sup> and show an inverse correlation with androgens and positive with estrogens. As sex hormones modulate insulin resistance, a study in which all patients are in the same pubertal stage and of the same gender can provide useful information.

Our findings are consistent with results previously reported in adults. Recently, a population-based, longitudinal, observational study was published on potential associations between endogenous androgens and SHBG levels and cardiometabolic risk, which revealed an inverse association of SHBG levels in women with metabolic syndrome and T2DM, therefore low SHBG levels might represent a risk marker for this diseases in women<sup>(5)</sup>. In our patients an inverse relationship between SHBG with markers of insulin resistance, BMI and hyperandrogenism is also observed. The fact that HOMA-IR behave as an independent factor of variability of SHBG would support the hypothesis that this protein could be used as an early marker of insulin resistance<sup>(5,14)</sup>.

It seems that overweight/obese girls with PCOS have a greater decrease of SHBG values in comparison with subjects with normal weight. Some studies indicate that this occurs mainly because of the excess of body fat rather than secondary to hyperandrogenism and insulin resistance. However, in our study, multiple regression analyses showed that the relationship between SHBG concentrations and HOMA-IR, in overweight/obese girls, was in part independent from BMI as reported by Gascón F. et al.<sup>(6)</sup>, who studied a cohort of 122 prepubertal children.

Sex hormones have different binding affinities for SHBG. e.g., the affinity of testosterone is two-fold greater than that of estradiol<sup>(15)</sup>. In this study, all girls had some degree of hyperandrogenism but multiple linear regression showed the HOMA-IR as the only independent variable for SHBG variability ( $p < 0.001$ ). Thus, the relationship between SHBG and this insulin resistance marker in individuals of the overweight/obese group may not be explained by fluctuations in serum androgen concentrations or free sex steroid levels as observed in other studies.<sup>(15,16)</sup>

In the normal weight group, HOMA-IR does not exert any effect on SHBG concentrations, being FSH the principal predictor that explains its variability in blood. FSH is the main regulator of follicular growth and maturation, as well as the responsible for estrogen secretion; therefore, it is not surprising that it shares certain relationship with SHBG status.

No significant correlation was found between estrogen and SHBG, explained by the limitations of estradiol measurement. The precision of its determination has been reported to be insufficient, particularly at low concentrations <sup>(16)</sup>.

Genetic studies suggest that the transmission of specific polymorphisms in the SHBG gene could have an influence on the risk of developing T2DM <sup>(3, 17,18)</sup>.

There are several limitations in our study. First, the study was a cross-sectional survey and larger prospective studies are needed to assess the relationships. Secondly, we selected patients that complained for menstrual abnormalities or hirsutism and that these women might not be representative of female adolescents without features of PCOS. A study that would include a control group and a larger sample size should be carried out to determine how SHBG behaves in both groups.

## Conclusions

In adolescent girls with PCOS features, serum SHBG is subjected to different regulations in a weight-dependent manner.

In overweight/obese subjects, HOMA-IR is an independent factor, which explains SHBG variability. This could support the hypothesis of this protein possibly being an early marker of insulin resistance for this population. However, in girls with normal weight, FSH, responsible of estrogen secretion, predominantly explains SHBG variability.

More observations are needed in the group of adolescent female to confirm the results reported in adults.

## Conflicts of interest

Authors declare no potential Conflicts of Interest.

## References

1. Le TN, Nestler JE, Strauss III JF, Wickham III EP. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrin Met* 2012; 23: 32-40.
2. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2013; 78: 321-9.
3. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al.. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009; 361: 1152-63.
4. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288-99.
5. Fenske B, Kirsche H, Gross S, Wallaschofski H, Völzke H, Dörr M, et al. Endogenous androgens and sex hormone-binding globulin in women and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 doi: 10.1210/jc.2015-2546.
6. Gascón F, Valle M, Martos R, Ruz FJ, Ríos R, Montilla P, et al. R. Sex hormone-binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 85-9.
7. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:1-29.
8. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod* 2011; 26: 1469-77.
9. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 203: 201.e1-e5.
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
11. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. *Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años)*. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo, Bilbao, ISBN: 84-7391-177-6, 1988. pp. 1-32.
12. Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, et al.. Complex biological pattern of fertility hormones in children and

- adolescents: a study of healthy children from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals. *Clin Chem* 2013; 59: 1215-27.
13. Elmlinger MW, Kühnel W, Wormstall H, Döller PC. Reference intervals for testosterone, androstendione and SHBG levels in healthy females and males from birth until old age. *Clin Lab* 2005; 51: 625-32.
  14. Davis SR, Robinson PJ, Moufarege A, Bell RJ. The contribution of SHBG to the variation in HO-MA-IR is not dependent on endogenous oestrogen or androgen levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2012; 77: 541-7.
  15. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Met* 1981; 53: 58-68.
  16. Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, Vesper HW, Wierman ME. Challenges to the Measurement of Estradiol: An Endocrine Society Position Statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 1-29.
  17. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, Jackson AU, Lyssenko V, Sparsø T, et al. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 535-44.
  18. Aydın B, Winters SJ. Sex Hormone Binding Globulin in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Jan 18. doi: 10.4274/jcrpe.2764. PubMed PMID: 26761949;

# Descripción de la historia natural del hipoparatiroidismo y otras alteraciones endocrinas en pacientes con delección 22q11.2

## Natural history of hypoparathyroidism and other endocrine disorders in patients with 22q11 deletion

Paula Casano Sancho, Aracelis Sánchez De Valdés, Katherine Estévez Abad, Noelia Ripoll Trujillo

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, Barcelona (España)*

### Resumen

La delección 22q11.2 se estima que afecta de 900 a 1300 recién nacidos por año en la Unión Europea. Se asocia a alteraciones conocidas por el acrónimo CATCH-22 (cardio-facial-timo-paladar-hipocalcemia). El hipoparatiroidismo (HPTH) está presente en 13-20% de los neonatos con la delección, pudiendo presentarse posteriormente un hipoparatiroidismo latente, aunque la historia natural del HPTH en estos pacientes no está totalmente descrita. Existen otras alteraciones endocrinas asociadas con una prevalencia no bien estudiada.

El objetivo de este trabajo es estudiar la prevalencia de la patología endocrina en los pacientes con delección 22q11.2. Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo. Se recogen un total de 35 pacientes, la edad al diagnóstico promedio fue de  $1,6 \pm 3,1$  años. El 31% de pacientes presentaron hipocalcemia neonatal, y de éstos un 45,5% hipoparatiroidismo permanente. Se registran 5 pacientes con hipocalcemia de novo en la etapa infanto – juvenil, en un 60% de los casos desencadenada por patología intercurrente. La manifestación endocrina más frecuente es el hipoparatiroidismo (54,1%), seguida de la talla baja  $<-2DE$  (25%) y patología tiroidea (4,2%). En un 27,2% de total de la serie no se han realizado controles seriados de calcemia. Conclusión: la patología endocrina es la segunda alteración

clínica más frecuente en los pacientes con delección 22q11.2. Cabe destacar que un 31% de la serie presentó una hipocalcemia neonatal, y un 14% presentan hipocalcemia de novo poniendo de manifiesto un hipoparatiroidismo latente.

Los pacientes con delección 22q11 deben seguir protocolos de seguimiento prospectivo multidisciplinar dada la frecuencia de alteraciones multisistémicas en estos pacientes.

*Palabras clave:* Delección 22q11.2, Hipoparatiroidismo, Alteraciones endocrinas

### Abstract

22q11.2 deletion syndrome affects about 900-1300 newborns every year in the European Community. This deletion is associated with clinical abnormalities known as CATCH-22 (cardio-facial-thymus-palate-hypocalcemia). Hypoparathyroidism (HPTH) is found in 13-20% of newborns, and it can also appear later or as a latent hypoparathyroidism. The natural history of HPTH in these patients has not been completely described. There are other endocrine disorders associated with it in a not yet fully studied prevalence.

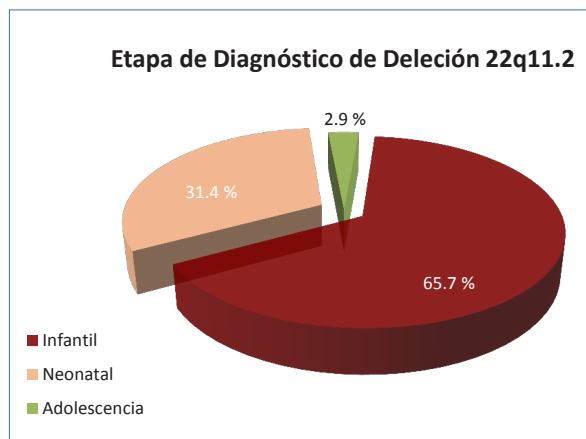
The aim of this study was to describe the prevalence of endocrine disorders in patients with 22q11 deletion.

A descriptive retrospective study was carried out. Thirty-five patients were studied, with age at diagnosis  $1.6 \pm 3.1$  years. Thirty-one percent of patients presented neonatal hypocalcemia, with permanent hypoparathyroidism in 45.5% of them. Five patients were identified with hypocalcemia during infancy or

### Correspondencia:

Paula Casano Sancho  
Endocrinología Pediátrica, Hospital Hospital Sant Joan de Déu,  
Passeig Sant Joan de Déu nº 2  
08950, Barcelona, España  
E-mail: pcasano@hsjdbcn.org

Figura 1. Edad al diagnóstico de la delección 22q11.2.



childhood; in 60% of the cases precipitated during acute illness. The most frequent endocrine manifestation was hypoparathyroidism (54.1%), followed by short stature <-2SD (25%) and thyroid disease (4.2%). Twenty-seven percent of patients had no previous calcium evaluation.

Conclusion: Endocrine disorders are the second clinical manifestation in patients with 22q11.2 deletion. Of note, neonatal hypocalcemia was documented in 31% of children, and 14% of patients have a new hypocalcemia during childhood as a manifestation of a latent hypoparathyroidism. Patients with 22q11.2 deletion should be closely monitored due to the prevalence of multisystemic alterations in these patients.

*Key Words:* 22q11.2 deletion, Hypoparathyroidism, endocrine diseases

## Introducción

La delección 22q11.2, es la delección autosómica más común en humanos, con una prevalencia en la población de 1-2 casos/ 4000 hab.; se estima que afecta entre 900-1300 recién nacidos/año en la Unión Europea<sup>1</sup>. Se asocia a alteraciones conocidas por el acrónimo CATCH-22 (malformaciones cardíacas- rasgos dismórficos faciales- hipoplasia timo- fisura palatina-hipocalcemia).

En el año 1965, el Doctor Angelo DiGeorge, describió un grupo de pacientes que presentaban características clínicas similares, las cuales tenían un origen genético común, la delección 22q11.2. Esta delección puede ocurrir en un 85% de casos de forma espontánea o ser transmitida por un padre afecto (en este caso la herencia es autosómica dominante con un riesgo de recurrencia del 50%)<sup>1,2</sup>.

Sin embargo su expresión clínica podía variar de un paciente a otro, e históricamente se han descrito diferentes síndromes como: síndrome DiGeorge, sín-

drome Velo-cardio-facial (VCFS), Anomalia facial cono-truncal (CTAF), que tenían en realidad una fisiopatología común<sup>1,2,3</sup>.

El fenotipo que presentan estos pacientes es extremadamente variable, y su expresividad clínica y alteraciones asociadas también. Es por ello que frecuentemente su diagnóstico puede demorarse y hacerse en la etapa tardía infanto-juvenil. La clínica que presentan está relacionada con alteraciones en el desarrollo de estructuras derivadas de los arcos branquiales (cardíacas, timo, paratiroides y paladar), aunque se desconocen los factores que contribuyen a esta variabilidad de la expresión clínica.

Las manifestaciones endocrinas son la patología más frecuente después de las cardíacas. El hipoparatiroidismo (HPTH) está presente en 13-20% de los neonatos con la delección<sup>1,2,3,4</sup>, pudiendo presentarse posteriormente un hipoparatiroidismo latente, aunque la historia natural del HPTH en estos pacientes no está totalmente descrita. Existen otras alteraciones endocrinas asociadas con una prevalencia y evolución no completamente estudiadas.

## Pacientes y Métodos

Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo de un grupo de 35 pacientes durante el período 1991-2014 con diagnóstico de delección 22q11.2. Los objetivos del estudio son: describir las características clínicas y su secuencia en los pacientes con delección 22q11 en nuestro centro; revisar la patología endocrina que presentan estos pacientes; estudiar la prevalencia del HPTH en el período neonatal e infancia y adolescencia, así como su tratamiento y evolución; por último establecer protocolos de seguimiento endocrinológico.

Para ello se revisaron de forma retrospectiva datos clínicos-analíticos: edad al diagnóstico, sexo, años de seguimiento, patologías asociadas (cardíacas, inmunológicas, faciales- ORL y neurológicas, así como endocrinopatías), se recopilaron las determinaciones de calcemia/fósforo/PTH, T4 libre/TSH, IGF1, y se describe el tratamiento endocrino recibido y su evolución.

## Resultados

De un total de 35 pacientes, 21 correspondieron al sexo masculino y 14 al femenino. La edad promedio en el momento del diagnóstico fue  $1,6 \pm 3,1$  años (rango entre 1 mes y 13 años). La etapa más frecuente de diagnóstico fue el periodo infantil (65,7%) seguido del periodo neonatal (31,4%). Tenemos que destacar que hubo un 2,9% de pacientes que fueron diagnosticados en la adolescencia (Figura 1).

Figura 2. Hipoparatiroidismo en pacientes con delección 22q11.2.



Tabla 1. Motivo de derivación a endocrinología.

Motivo de Derivación	Nº	%
Hipocalcemia	13	54,1
Talla baja	6	25
Seguimiento por procolo	4	16,7
Hipotiroidismo	1	4,2

De este grupo de pacientes, 24 de los 35 pacientes han sido controlados por Endocrinología, durante una media de 7,8 años. El motivo de seguimiento por Endocrinología, más frecuente fue: hipocalcemia (54,1%), la talla baja (25%) y, por último, la patología tiroidea (4,2%). Un 16,7% de pacientes eran seguidos por protocolo (Tabla 1).

### Hipoparatiroidismo

Dentro de la patología endocrinológica de estos pacientes el hipoparatiroidismo es la disfunción más frecuente y precoz. Del total, 11 de los 35 pacientes presentaron hipocalcemia neonatal a una edad media de 19,6 días de vida (rango 5-30 días de vida) y en un paciente a los tres meses de vida. La manifestación más frecuente fue la convulsión. El promedio de calcio iónico al diagnóstico fue de  $0,8 \pm 0,1$  nmol/L. De estos pacientes el 45,5% de los casos presentaron un hipoparatiroidismo permanente, con tratamiento crónico, con aportes de calcio elemento (promedio de 40 mg/kg/día) y  $1\alpha$ -hidroxi-colecalciferol (alfacalcidol) de 0,25-0,50

mcg/día, sin presentar en ningún caso descompensaciones. No se registró ningún caso de nefrocalcinosis (Figura 2).

Se registró hipocalcemia de novo en la etapa infanto-juvenil en 4 pacientes sin antecedentes previos de hipocalcemia y en un paciente con antecedente de hipocalcemia neonatal transitoria; de dichos pacientes, en 3 casos la hipocalcemia se produjo en el curso de patología intercurrente grave y en 2 casos detectados en control rutinario. La clínica de hipocalcemia más frecuente fue la convulsión (50%), tetania (6,3%), alteración ECG (6,3%), siendo asintomática en un 37,5%. Cabe resaltar que un 27,2% de total de pacientes de la serie eran pacientes derivados de otros centros, que no habían tenido seguimientos regulares en nuestro servicio por lo que no se habían realizado controles seriados de calcio (Figura 2).

### Crecimiento

Se han obtenido datos completos antropométricos de 24 pacientes. El peso al nacimiento fue de media de  $2759 \pm 791$  gr y talla de  $47,4 \pm 2,5$  cm. Un 10% de pacientes son de bajo peso para la edad gestacional y tres pacientes prematuros moderados.

La talla media actual de los pacientes es de  $-1,20$  SD, 6 de ellos presentan tallas baja (inferior a  $-2$  SD)<sup>5</sup> y 7 pacientes tallas entre  $-1$  y  $-2$  SD, con velocidad de crecimiento constante, en ningún paciente se constata un déficit de GH. Tres pacientes con talla baja (inferior a  $-2$ SD) antes de los dos años de

**Tabla 2.** Manifestaciones no endocrinas en pacientes con delección 22q11.2.

Otras manifestaciones no endocrinas	Nº	%
Cardiopatía	22	62,8
<i>CIV (+/- CIA/FOP)</i>	11	50
<i>Tetralogía Fallot</i>	7	31,8
Patologías ORL	15	42,8
Patología Gastrointestinal	9	25,7
Alteración de la Inmunidad	8	22,8
<i>Leve</i>	7	87,5
<i>Moderada</i>	1	12,5
Problemas aprendizaje	6	17,1
Patología Renal	2	5,7

vida y afectación de la deglución, realizaron un crecimiento recuperador espontáneo al mejorar su nutrición aunque actualmente su talla se sitúa todavía por debajo de -2 SD y siguen controles en nuestro Servicio.

### Tiroides

Se presentó patología tiroidea en un paciente (4,2%) que fue diagnosticado de hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto. Se trataba de un paciente con diagnóstico tardío en la etapa infanto-juvenil y sin controles previos.

Sin afectación endocrina se describen 4 pacientes en seguimiento por protocolo (16,7%), tal y como se muestra en la [tabla 1](#).

### Manifestaciones no endocrinas

Del total de pacientes, 37% tenían rasgos dismorfológicos identificables en el periodo neonatal y en un 8,5% de pacientes dichos rasgos se describieron en la etapa infanto-juvenil.

Las cardiopatías en nuestra serie son el principal signo guía para el diagnóstico de la delección en el periodo neonatal seguido de la hipocalcemia. Las cardiopatías afectan a un 62,8% de la serie, siendo la comunicación interventricular la más prevalente en un 50% de los pacientes con cardiopatía (asociado a CIA o ductus en el 46% de los casos), Tetralogía de Fallot en el 31,8%, y Truncus arterioso en el 6%.

Otras manifestaciones no endocrinas descritas fueron: patología otorrinolaringológica en un 42,8% (Insuficiencia velofaríngea 40%, voz nasal 20%, pa-

cientes con alteraciones morfológicas del paladar 20%). En siguiente lugar, la patología digestiva afecta a un 25,7% de la serie, siendo lo más frecuente los trastornos de la deglución.

La alteración inmune afectó a un 22,8% de pacientes, correspondiendo a una forma leve en el 87,5% o moderada en el 12,5% de los casos (se considera leve-moderada los niveles disminuidos de células T, con variables alteraciones menores de las inmunoglobulinas).

Presentaron problemas de aprendizaje un 17,1%, destacando que fue el signo guía en los casos de diagnóstico más tardío. Por último, la patología renal afecta a un 5,7% (agenesia renal y quistes renales) ([Tabla 2](#)).

### Discusión

La delección identificada 22q11.2 genera un trastorno con una gran variabilidad clínica lo que dificulta y retrasa en muchos casos su diagnóstico. Dado que se presenta una afectación multisistémica debe realizarse un seguimiento protocolizado<sup>1</sup>.

Este seguimiento va a depender de la edad del paciente y puede requerir el abordaje multidisciplinar. Las alteraciones comprenden: anomalías congénitas (cardíacas, faciales, paladar, timo, paratiroides), que conllevan dificultades de alimentación, alteración de la inmunidad, endocrinológicas, así como alteraciones en aprendizaje, comunicación y comportamiento. Sin embargo, la variabilidad clínica entre pacientes, y el diagnóstico tardío en muchos casos ha dificultado el control homogéneo en estos pacientes. Recientemente disponemos de guías consensuadas que han protocolizado el seguimiento prospectivo multidisciplinar en estos pacientes haciendo una propuesta de seguimiento sistematizado según diferentes grados de recomendación<sup>2,3,4</sup>.

Las alteraciones dismorfológicas pueden estar presentes hasta en el 90% de pacientes, aunque éstas pueden no ser evidentes en el recién nacido y acentuarse más en la primera infancia.

Las alteraciones cardíacas son la patología asociada más frecuentemente descrita y afecta a un 75% de pacientes. Es por ello, que en todo neonato con alteraciones cono-truncuales (interrupción del arco aórtico, tetralogía de Fallot, ausencia de válvula pulmonar, truncus arterioso, defectos Septal Ventricular con anomalías de vasos) se recomienda el estudio de la delección. En nuestra serie, el 31,4 % de pacientes fueron diagnosticados en el periodo neonatal ante la sospecha de cardiopatía sugestiva con o sin hipocalcemia neonatal<sup>6</sup>.

Hay estudios que han querido conocer la prevalencia de la delección en pacientes con defectos aislados cardíacos o con defectos cardíacos diferentes a las malformaciones del tronco, dichos trabajos describen una prevalencia de la mutación del 1,27% en pacientes sin rasgos mayores del síndrome<sup>7</sup>.

Dentro del espectro de alteraciones después de las cardio-faciales, las endocrinológicas son las más frecuentes y precoces. El hipoparatiroidismo (HPTH) es la manifestación endocrina más frecuente y está presente en 13-20% de pacientes en el periodo neonatal según las diferentes series publicadas. Este hipoparatiroidismo puede ser permanente, o resolverse en la primera infancia, sin embargo puede existir un hipoparatiroidismo latente, aunque la historia natural del HPTH no está totalmente descrita<sup>8-11</sup>.

En nuestra serie 11 de los 35 pacientes presentaron hipocalcemia neonatal, presentando hipoparatiroidismo permanente en el 45,5% de los casos que requirió tratamiento crónico, con aportes de calcio y 1 $\alpha$ -hidroxi-colecalciferol (alfacalcidol), con el objetivo terapéutico de mantener el calcio en el límite bajo de la normalidad, para minimizar el riesgo de nefrocalcinosis. En nuestra serie los pacientes con hipoparatiroidismo tratado no presentaron en ningún caso descompensaciones. Por todo lo descrito anteriormente, se recomienda ante una hipocalcemia neonatal, dada la elevada prevalencia de la delección en la población, plantearse el diagnóstico de la delección 22q11.2 dentro del diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

Sin embargo, hemos de destacar que hubo 5 pacientes de nuestra serie con hipocalcemia de *novo* en la etapa infanto-juvenil, y sólo uno de ellos tenía antecedente de hipocalcemia neonatal. De estos casos el 60% presentaron una descompensación coincidiendo con una infección intercurrente grave y el 40% se detectó en un control rutinario. Como dato relevante, tres pacientes presentaron una descompensación con presentación clínica grave como una convulsión o tetania; en concreto estos pacientes no estaban en seguimiento por nuestro Servicio de forma protocolizada, ello evidencia la importancia de ampliar a todos los pacientes un seguimiento multidisciplinar, aun después de la resolución de un hipoparatiroidismo neonatal, dado el riesgo de descompensación en casos de hipoparatiroidismo latente.

Otras series publicadas exploran en pacientes con 22q11.2 la incidencia de hipoparatiroidismo latente. Taylor *et al*<sup>8</sup> describen 64 pacientes (entre 2- 42 años): 27 con seguimiento por endocrinología, otros 23 sin seguimiento y 10 no tuvieron controles analíticos. De este grupo se determina la calcemia en 27

pacientes: 19 tenía perfiles normales, 3 niveles *borderline*, 4 hipoparatiroidismo previo, y en un paciente se diagnosticó hipoparatiroidismo a la edad de 32,9 años. El sujeto de 32 años a pesar de tener un diagnóstico previo, y afectación cardíaca no tenía controles analíticos previos seriados. En dicho estudio a todos los pacientes se hizo una encuesta de sintomatología de hipocalcemia, y se describieron: 24% reportaban parestesias, 18% debilidad, 24% irritabilidad inexplicada, espasmos o calambres en el 27%, 9 % con historia de convulsiones.

En los pacientes con hipoparatiroidismo latente, los cuales pueden mantenerse normocalcémicos, la hipocalcemia puede ser precipitada por situaciones en las que se incrementa la demanda metabólica como episodios febriles, infecciosos, períodos de crecimiento acelerado como la adolescencia, o procedimientos quirúrgicos. Por todo lo descrito anteriormente es importante tener un protocolo de seguimiento en estos pacientes y evitar una hipocalcemia grave en una situación de estrés<sup>2</sup>. Es necesario ante tales circunstancias la determinación de los niveles séricos de calcio total/iónico, fósforo y PTH de forma regular y sistemática en todos los pacientes. Se recomienda al menos un control de calcemia mensual los primeros tres meses, y luego anualmente. Si se confirma un hipoparatiroidismo latente se debe indicar el tratamiento adecuado y realizar un seguimiento clínico y bioquímico periódico<sup>2,3,4</sup>.

Respecto al crecimiento está descrito como en los primeros dos años de vida es cuando la talla se ve más afectada, probablemente en relación al bajo peso al nacer y a problemas de deglución más significativos en esta etapa<sup>12-16</sup>. Al igual que en nuestra serie, otros autores como Jin-Ho Choi *et al*<sup>9</sup> describen que un 46% de pacientes experimentan un *catch up*, sin embargo un 16,4% persisten con talla baja, en dicha serie no se describe ningún caso de déficit de hormona de crecimiento (GH). Sin embargo, sí se han descrito casos de déficit de GH asociados a la delección en otras series publicadas; Wienzimer<sup>10</sup> describe 39/95 pacientes con talla inferior al P5, de ellos 4 de los 39 con talla baja presentan un test de estimulación de GH alterado y se le indica tratamiento con rGH con buena respuesta. Dos de estos pacientes con déficit de GH tenían alteraciones morfológicas hipofisarias asociadas aunque no correlacionaban con alteraciones en el paladar. A pesar de que globalemente en la etapa infanto-juvenil el crecimiento mejora en estos pacientes, varias series han publicado como su talla está por debajo de la media según las gráficas de World Health Organization (WHO)<sup>17</sup>. En un estudio publicado por Digilio<sup>14</sup> *et al* que recoge la talla final de 25 pacientes, la talla media de varones fue de 166 +/- 4,1 cm y de mujeres de 152 +/- 5,8 cm (el P50 en varones con la delección corresponde a P20 en las

curvas de WHO y el P50 en mujeres con la deleción corresponde a P10 en las curvas de WHO).

La patología tiroidea asociada a la deleción está descrita como frecuente, aunque en muchas series no está recogida su evaluación sistemática lo que puede dificultar la estimación de su prevalencia real<sup>11, 15, 16, 18, 19</sup>. Se ha descrito una prevalencia de hipotiroidismo congénito entre 0,7- 0,8%<sup>18, 19</sup> y teniendo en cuenta que el tejido de la glándula tiroidea es al menos en parte derivado de estructuras embrionarias afectadas en el espectro de la enfermedad, estas alteraciones serían esperables. Además los pacientes con deleción 22q11.2 presentan una mayor predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes hasta en un tercio de los pacientes<sup>20, 21</sup>. Es por ello que se recomienda el control de tiroiditis así como de otras enfermedades autoinmunes en su evolución, entre ellas: artritis crónica juvenil, trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica o fenómeno de Raynaud. Los defectos en la inmunidad celular que presentan estos pacientes podrían tener relación con esta predisposición, a pesar de que como describen algunos autores, muchos de estos pacientes tienen alteraciones en el número o funcionalidad de células T sin repercusión clínica relevante<sup>3, 20, 21</sup>.

## Conclusión

La deleción 22q11.2 provoca un espectro de alteraciones clínicas de gran variabilidad interindividual que afectan a diferentes órganos. Las alteraciones endocrinas son la segunda alteración más frecuente durante la infancia, y junto a las alteraciones cardíacas las que nos permite identificar más casos ya en el periodo neonatal. Dentro de las alteraciones endocrinas, debemos remarcar que estos pacientes pueden padecer un hipoparatiroidismo latente y por ello debemos realizar un control crónico y medidas preventivas.

Dada la afectación de diferentes órganos en estos pacientes se precisa divulgar y extender el seguimiento protocolizado con una atención multidisciplinar específica de los niños con deleción 22q11.2.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome. DiGeorge Syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007; 20;3701443-52

2. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio M, Goldenberg P, Habel A et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;159: 332-339
3. Habel A1, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Endocrine Journal Pediatric* 2014;173:757-765.
4. Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome [http://www.maxappeal.org.uk/knowledge/consensus\\_document](http://www.maxappeal.org.uk/knowledge/consensus_document)
5. Ferrández A, Carrascosa A, Sánchez E. Estudio longitudinal español de crecimiento 1978/2000 (2010) Ed. Hércu, Barcelona ISBN 978-84-613-5384-2.
6. Huber J1, Peres VC, de Castro AL, dos Santos TJ, da Fontoura Beltrão L, de Baumont AC, et al. Molecular screening for 22Q11.2 deletion syndrome in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2014 ;35:1356-62.
7. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol* 2015:1617-2
8. Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2003;88:520-522
9. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS, Yoo HW. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res* 2005;63:294-299
10. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine* 2001;1:19-22
11. Kitsiou-Tzeli S1, Kolialexi A, Mavrou A. Endocrine Manifestations in DiGeorge and other microdeletion syndromes related to 22q11.2. *Hormones* 2005;4 (4):203-213.
12. Habel A, McGinn MJ, Zackai EH, UnanueN, McDonald-Mc Ginn DM. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A*. 2012;158:2665-71
13. Guzman ML1, Delgado I, Lay-Son G, Willans E, Puga A, Repetto GM. Growth in Chilean infants with chromosome 22q11 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158:2682-6.

14. Digilio MC<sup>1</sup>, Marino B, Cappa M, Cambiaso P, Giannotti A, Dallapiccola B. Auxological evaluation in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2 syndrome). *Genet Med* 2001;3: 30–33.
15. Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev.* 2008; 14(1):3-10.
16. Michaelovsky E<sup>1</sup>, Frisch A, Carmel M, Patya M, Zarchi O, Green T et al Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Medical Genetics* 2012.13:122.
17. The WHO Child Growth StandardsWorld Health Organization <http://www.who.int/childgrowth/en/>
18. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet.* 1993 Feb 1;45(3):313-9. Review.
19. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European Collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804 *J Med Genet.* 1997;34;798-804.
20. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan Jj Flood Tj, Cant AJ. Autoantibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 86:422-425
21. Jawad AF, McDonald-Mcginn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr.* 2001 139(5):715-23.

# Infusores subcutáneos continuos de insulina: resultados a medio plazo en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1

## Continuos subcutaneous insulin infusion: results after 3 years of follow up in type 1 diabetic patients

Anunciación Beisti Ortego<sup>1</sup>, Mercedes Rodríguez Rigual<sup>2</sup>, Marta Ferrer Lozano<sup>2</sup>, Jose Ignacio Perales Martínez<sup>3</sup>, Sonia Abió Albero<sup>4</sup>, Graciela Lou Francés<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Fundación Hospital Calahorra. Zaragoza

<sup>2</sup>Unidad de Diabetes. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Barbastro. Zaragoza

<sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Hospital San Jorge. Huesca

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento intensivo con insulina es de elección en la diabetes mellitus tipo 1. Los últimos años se ha incrementado la implantación de dispositivos de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en pacientes pediátricos como alternativa a la pauta de múltiples dosis de insulina. **Objetivo:** Analizar la eficacia del tratamiento con ISCI en un grupo de pacientes pediátricos en cuanto a disminución de la HbA1c. Evaluación de cambios antropométricos tras cambio de régimen de múltiples dosis de insulina (MDI) a ISCI y analizar el nivel de satisfacción con su uso. **Material y Método:** Estudio descriptivo del año previo, y los primeros 3 años posteriores al inicio de ISCI de 35 pacientes menores de 18 años. **Resultados:** La media de edad al implante de ISCI fue de 11'14 años (púberes 65,4%, prepúberes 34,3%). Con el paso de MDI a ISCI objetivamos reducción en los requerimientos de insulina (MDI 1,05 u/kg/día; primer año 0,76 U/Kg/d, segundo 0,77 U/Kg/d), reducción de la insulina en forma basal (MDI 58%; ISCI 43-46%), aumento del número bolus/día (MDI 3,79; ISCI 4,4-5,2). Objetivamos relación significativa inversa entre el número de bolus y la HbA1c (p: 0'002). Se

consideraron "respondedores" a los pacientes que con el uso de ISCI presentaron HbA1c < 7,5% o disminución de HbA1c  $\geq$  10% respecto al año previo. Así, los primeros 6 meses observamos como 47% de los pacientes fueron "respondedores", el primer año un 48,3%, el segundo año un 28% y el tercer año un 31,2%. Se produjo un aumento no significativo del IMC los 2 primeros años tras el inicio de ISCI, (IMC sds media -0,14; primer año 0,12, segundo 0,15). No se observó reducción significativa en las cifras de HbA1c. El 86'3% de los pacientes mostraron alto grado de satisfacción con su uso. **Conclusiones:** El hecho de que el aumento del número de bolus disminuya la HbA1c favorece la justificación del uso de ISCI. Es importante estimular al nuevo portador de ISCI en el incremento del número de bolus (relacionado con el número de glucemias). La mayoría de los pacientes se encontraron satisfechos con el cambio a ISCI.

**Palabras clave:** infusor subcutáneo continuo de insulina, diabetes mellitus tipo 1, infancia

### Abstract

**Introduction:** There are many different modalities of therapy in type 1 diabetes mellitus. The continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is nowadays the most physiological way of treatment for these patients. **Objective:** To assess the impact on treatment parameters, evaluate metabolic and anthropometric outcomes after changing multiple daily injections (MDI) to CSII and their satisfaction with the use of these devices. **Materials and Method:**

### Correspondencia:

Anunciación Beisti Ortego  
Servicio de Pediatría, Fundación Hospital Calahorra,  
Jose maría Contín, 41, 50100, Zaragoza, Tel: 690100691  
E-mail: abeistiortego@gmail.com  
E-mail: nuna\_85@hotmail.com

A descriptive study of the previous year, and the first three years on CSII of 35 patients under 18 years. We assessed the degree of satisfaction through a survey. *Results:* The mean age at implantation of CSII was 11'14 years (pubertal 65.4 %, 34.3 % pre-pubertal). Dose of insulin was reduced (MDI 1.05 U/kg/day, 6 months of CSII 0.8 U/kg/d, first year 0.76 U/kg/d, second 0.77 U/kg/d), with lower percentage of basal insulin (MDI 58 %; ISCI 43-46 %), increased number of bolus per day (MDI 3.79, CSII). Relating these parameters together, we found lower HbA1c related to more bolus per day (p 0'002). Mean HbA1c MDI was 7'83 %, first year of CSII 7.68 %, the second and third years 7'95 and 7 '98 % respectively, with not significant differences. We considered "good responders" to CSII patients who had HbA1c < 7.5 % or an HbA1c reduction  $\geq$  10% from the previous year: The first 6 months we observed as 47 % of patients were "good responders", first year by 48.3 % , second 28% and third year 31.2%. There was a non-significant increase in BMI the first 2 years after the start of CSII (IMD average sds -0.14, first year 0.12, 0.15 second year). 86'3 % of patients were satisfied with CSII treatment. *Conclusions:* The fact that the increase in bolus decrease HbA1c favors the use of CSII. Therefore, is important to encourage the new user of ISCI in increasing the number of bolus (related to blood sugar levels). In addition, the high satisfaction showed by the patients supports CSII treatment.

*Key words:* *icontinuous subcutaneous insulin infusion, mellitus type 1 diabetes, childhood*

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la endocrinopatía más frecuente en la infancia y adolescencia, con una incidencia en la comunidad de Aragón de 17,9/100.000 habitantes/año, en menores de 15 años<sup>1</sup>.

La administración de insulina exógena es actualmente el único tratamiento posible. El objetivo y principal dificultad de este tratamiento es asemejar los niveles de insulina a los fisiológicos y adaptarlos a las necesidades del paciente en cada momento del día, para optimizar los niveles de glucemia.

El "*Diabetes Control and Complication Trial*" (DCCT)<sup>2</sup> documenta la importancia del tratamiento intensivo de la DM1 para conseguir un control glucémico óptimo y con ello, mejores niveles de HbA1c. Este y otros estudios posteriores apoyan la necesidad de implantarlo desde el inicio de la enfermedad, pues ha demostrado más eficacia que el tratamiento convencional (combinación de NPH e insulina regular)<sup>3-6</sup>. El tratamiento intensivo consiste en la administración de múltiples dosis de insulina unida a un

autocontrol glucémico estrecho mediante la realización frecuente de glucemias capilares. Los dos principales regímenes intensivos de tratamiento en la diabetes mellitus tipo 1 son la terapia de múltiples dosis de insulina (MDI) y la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o bomba de insulina. Este régimen intensivo unido a una terapia nutricional adecuada y a la práctica de ejercicio físico regular constituyen los pilares del tratamiento en la DM1.

La terapia con ISCI se conoce desde hace más de 25 años pero su uso en la edad pediátrica de forma rutinaria es relativamente reciente debido a la mejora tecnológica de los dispositivos<sup>7</sup>, y ya se han publicado diferentes documentos de consenso para su indicación en la edad pediátrica<sup>8,9</sup>. En muchas ocasiones son las familias o el paciente quienes solicitan el cambio a ISCI, puesto que supone una importante reducción del número de inyecciones diarias y además, utilizando la ratio insulina/carbohidratos, permite mayor flexibilidad en las comidas. Además, favorece la socialización del niño o adolescente, viendo por tanto una posibilidad de mejora de su calidad de vida con el cambio a ISCI.

Aunque la utilización de sensores de glucosa potenciando a la ISCI se encuentra en pleno desarrollo, en la actualidad, la ISCI todavía no incorpora un sistema cerrado fiable de actuación en función de los niveles de glucemia. Así pues, el éxito de la terapia ISCI en cuanto a mejoría metabólica, reside principalmente en la medición de forma frecuente de la glucemia y el reajuste por parte del paciente o sus padres de la dosis de insulina a administrar, al igual que con la terapia MDI.

## Objetivo

El objetivo de este estudio es describir los resultados obtenidos con el uso de ISCI en la población pediátrica de Aragón e investigar si en nuestra población el uso de ISCI en la edad pediátrica logra disminuir la HbA1c y si ha supuesto un avance en la satisfacción del tratamiento de nuestros pacientes, con el fin de mejorar en la indicación de su implantación y su adecuada utilización.

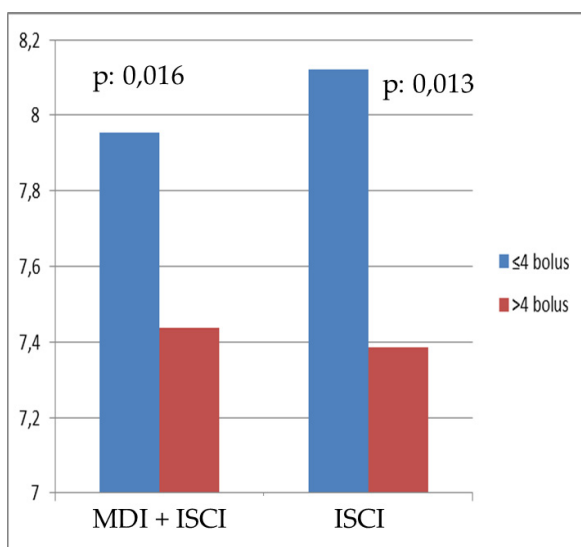
## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de 35 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 (según criterios de la ISPAD 2009<sup>10</sup>), en seguimiento en una unidad de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel. Las variables recogidas fueron: sexo, estadio puberal según Tanner<sup>11</sup>, edad al inicio DM1, años de evolución y de utilización de ISCI. Se analizaron las dosis de insulina (UI/Kg/día), porcentaje basal/bolos, número de bolos/día, cambios de

Tabla 1. Evolución de los parámetros de la terapia y el control metabólico a lo largo del estudio.

	MIDI (I)	ISCI (6m)	ISCI (1a)	ISCI (2a)	ISCI (3a)	P
<b>Dosis insulina (U/kg/día)</b>	1 ± 0,3	0,80 ± 0,2	0,76 ± 0,1	0,77 ± 0,1	0,85 ± 0,1	<0,05
<b>% Basal</b>	58,1 ± 10	43,8 ± 8,3	46,5 ± 7	46,3 ± 10,1	50,8 ± 6,6	<0,05
<b>% Bolus</b>	41 ± 12	56,2 ± 8,3	53 ± 6,4	53,9 ± 10,5	49,2 ± 6,6	<0,05
<b>Nº Bolus/día</b>	3,8 ± 0,5	5,2 ± 1,7	4,9 ± 1,3	5 ± 1,1	4,4 ± 0,8	<0,05
<b>HbA1c</b>	7,8 ± 1	7,7 ± 0,9	7,6 ± 0,8	7,9 ± 1	7,9 ± 1	ns

Figura 1. Comparación de la HbA1c% media, en función del número de bolos diarios.



catéter/semana, el IMC expresado en desviación estándar de la media para la edad y sexo según las tablas del centro Andrea Prader<sup>12</sup> y el % de HbA1c en forma de media del año previo al inicio de la bomba de insulina (I), la correspondiente al uso de MDI, 6 primeros meses (6m), primer (1a), segundo (2a) y tercer año (3a) de utilización de ISCI. Los pacientes contestaron una encuesta con 5 ítems acerca de la comodidad, dificultad, y conformidad con su uso en comparación a la terapia MDI.

## Resultados

Se analizaron de manera retrospectiva 35 pacientes, edad media  $11,14 \pm 4,56$  años, (60% niñas), siendo prepúberes el 34,3%, portadores de ISCI durante un tiempo mayor a un año. La media de edad al diagnóstico de DM1 fue de 5,31 años con  $5,77 \pm 4,26$  años de evolución de DM1 al inicio de ISCI.

Los motivos de cambio de MDI a ISCI fueron los siguientes: El 51,4% fueron pacientes con aceptable/

buen control en los que se consensó el cambio, el 20% fue por mal control debido a labilidad glucémica, el 17,1%, por mal control por mal cumplimiento, y con menos frecuencia, por demanda familiar en el 11,4% restante.

Se observaron diferencias significativas con el sistema de ISCI respecto al tratamiento previo con MDI en cuanto a: Utilización de menor dosis de insulina, mayor porcentaje de insulina en forma de bolos y la administración de un mayor número de bolos al día. El primer año de uso de ISCI encontramos cierta tendencia a la mejoría metabólica que no llega a ser significativa, pero posteriormente no se observa ningún cambio con respecto al uso de MDI ni en el segundo, ni en el tercer año de ISCI (tabla 1).

Se consideraron "respondedores" a los pacientes que con el uso de ISCI presentaron HbA1c  $< 7,5\%$  o una disminución de al menos un 10% de su HbA1c respecto al año previo. Así, los primeros 6 meses obtuvimos un 47% de "respondedores", el primer año un 48,3%, el segundo año un 28% y el tercer año un 31,2%.

Se analizó la correlación entre la frecuencia de cambio de catéter (media de 2,07 veces/semana) y el control metabólico (HbA1c media 7,79%), la dosis de insulina y la mejora metabólica, sin que encontramos diferencias significativas ( $p=0,1$ ).

Al analizar el número de bolos/día en los diferentes controles de seguimiento cada 3 meses tanto con ISCI como con MDI, encontramos que la media de bolos/día fue de  $4,59 \pm 1,38$  y la de HbA1c de  $7,8 \pm 0,93\%$ , evidenciándose una correlación negativa ( $\rho: -0,32$ ,  $p=0,002$ ), entre el número de bolos y el control metabólico en forma de HbA1c, independientemente de la modalidad de tratamiento. Se subdividieron los controles de seguimiento en dos grupos, en función del número de bolos administrados/día: grupo 1:  $\leq 4$  bolos/día; grupo 2:  $> 4$  bolos/día, obteniendo el grupo 2 menores cifras de HbA1c tanto en terapia MDI, como en ISCI, como globalmente ( $p=0,016$ ) como en los controles de ISCI aisladamente ( $p:0,013$ ) (Figura 1).

Con el fin de evaluar el grado de satisfacción de nuestros pacientes con el uso de ISCI, se realizó una sencilla encuesta de tan solo 5 ítems, con una participación del 62% de la muestra: Todos los pacientes se encontraban cómodos y contentos con el uso de ISCI, la mayoría (81,8%) veía menos difícil el manejo de su diabetes con ISCI frente a la terapia con MDI, aunque 3 pacientes querían volver a la terapia con múltiples dosis de insulina (una de las cuales, de hecho ya había vuelto a MDI). En cuanto a los puntos negativos del uso de ISCI, 9 pacientes consideraron el autoanálisis como la parte más costosa del tratamiento, 4 de ellos consideraron el control dietético y en 8 casos se señalaron otras opciones como el cambio de catéter o la incomodidad del dispositivo para vestirse o nadar.

## Discusión

La utilización de ISCI se ha demostrado segura y eficaz en pacientes pediátricos con DM1, pero existen resultados controvertidos en cuanto a su superioridad frente a la pauta MDI. Se han publicado datos contradictorios acerca de la mejora de HbA1c y de la frecuencia de aparición de complicaciones. El tipo de régimen insulínico utilizado parece tener relación con los resultados metabólicos, pero esta relación y la forma de medirlo resulta difícil.

En estudios observacionales realizados en niños y adolescentes, la ISCI parece obtener resultados metabólicos similares o ligeramente mejores en cuanto a las cifras de HbA1c, disminuyendo, eso sí, los episodios de hipoglucemia y mejorando la calidad de vida de estos pacientes frente al régimen de múltiples dosis de insulina<sup>13,14</sup>. En niños prepúberes, algunos ensayos aleatorizados pequeños, de menos de un año de duración, comparando ISCI con MDI no encontraron mejoría metabólica<sup>15-17</sup>, mientras que otros como Levy-Shraga *et al*, sí logran una reducción de la HbA1c con ISCI en su estudio con 5 años de seguimiento<sup>18</sup> y Mameli *et al*<sup>19</sup> en un reciente estudio multicéntrico, observan también una mejoría mantenida, aunque curiosamente solo en varones, a los 7 primeros años de uso de ISCI. En la tabla 2 se muestra un resumen del análisis de los estudios hasta la fecha.

Debemos considerar que la mayoría de estudios publicados en población pediátrica son de corta duración y sólo muestran mejoría al comienzo del tratamiento con ISCI<sup>20</sup>, pudiendo posteriormente empeorar la adhesión al tratamiento, deteriorándose así el control metabólico, sobretodo en la adolescencia<sup>21-23</sup>. En nuestro estudio también objetivamos esta tendencia al empeoramiento metabólico en relación al tiempo de uso de ISCI, siendo los primeros 6 meses los de mayor reducción de HbA1c, si-

guiéndose de un leve empeoramiento posterior, aunque no significativo. Así pues, globalmente se describe una mejoría inicial al cambiar MDI a ISCI, pero hay que destacar que todos estos pacientes son reeducados al inicio del tratamiento y reciben una motivación que podría justificar por sí sola la mejoría de la hemoglobina. Independientemente del tipo de terapia, el autocontrol glucémico frecuente resulta crucial en la mejoría metabólica, siendo los pacientes con un control glucémico estrecho (glucometría  $\geq 4$  veces/día) los que obtienen HbA1c más baja<sup>24</sup>.

La ISCI parece lograr una reducción en los episodios de hipoglucemia grave<sup>25</sup>, sin embargo esta reducción no siempre ha resultado significativa en los diferentes estudios comparativos MDI-ISCI<sup>22,24,26</sup>. En cuanto a las variaciones somatométricas que pudieran darse en los pacientes que cambian a ISCI desde MDI, la mayoría de estudios no muestran un aumento significativo del IMC con el uso de ISCI, si bien en nuestro caso, observamos un incremento en los valores z score del IMC con ISCI respecto a régimen previo con MDI, encontrándose estos valores siempre dentro de la normalidad. Los cambios encontrados podrían ser debidos a que con la ISCI se logre un mejor aprovechamiento de los nutrientes ingeridos, aunque también podría este cambio estar condicionado por encontrarse la mayor parte de nuestros pacientes fase de desarrollo puberal.

La bibliografía muestra que la reducción media de la dosis total de insulina con ISCI se encuentra entre un 20-25% con respecto a las necesidades con MDI. Aproximadamente un 30-40% de la dosis total se administra en forma de basal en prepúberes y 40-50% en el caso de púberes, y el resto en forma de bolos<sup>27</sup>. Nuestros pacientes también redujeron de forma significativa las dosis de insulina diarias con el cambio a ISCI, probablemente por la mejor biodisponibilidad de la insulina. La tasa basal/bolos al cambiar de MDI a ISCI se redujo desde un 1,41 al 0,77-1,02 (dependiendo de los años de evolución de uso de ISCI), utilizando por tanto, mayores porcentajes de insulina en forma de bolos que en forma basal con el uso de ISCI. Danne *et al*<sup>28</sup> recogen datos de bombas de insulina de 1041 pacientes menores de 18 años, de 16 países europeos. En su estudio muestran mejores resultados metabólicos en pacientes prescolares y preadolescentes respecto a adolescentes, y al igual que en nuestro estudio, observan una correlación indirecta significativa entre el número de bolos diarios y los resultados de HbA1c, una menor proporción de insulina basal y más bolos, sin encontrar una correlación entre la dosis insulínica y la HbA1c. A la par de lo comentado anteriormente, también encontraban peores resultados metabólicos (HbA1c) a partir del año y medio de uso de ISCI.

Tabla 2. Resumen estudios comparativos MDI-ISCI.

Referencia y año	Diseño	NºSujetos/ estudios	Edad	Duración	HbA1c	Comentarios
Fox LA et al, 2005	Aleatorizado	26	< 4 años	6 meses	Igual	
DiMeglio LA et al, 2004	Aleatorizado	37	< 5 años	6 meses	Igual	
Maniatis AK et al, 2001	Descriptivo	56	7-23 años	< 1 año	↓/=	No diferencias en la cohorte total
Plotnick LP et al, 2003	Descriptivo	95	4-18 años	3 años	↓	Mejoría sólo el primer año
Pickup JC et al, 2008	Metanálisis	22 estudios	adultos y niños	≥ 6 meses	↓	
Monami M et al, 2010	Metanálisis	11 estudios	adultos y niños	≥ 3 meses	↓	Mejoría en > 10 años
Jakisch BI, 2008	Descriptivo, multicéntrico	434	< 18 años	3 años	↓/=	Mejoría sólo el primer año
Pankowska E et al, 2009	Metanálisis	6 ensayos	1-21 años	4-12 meses	↓	
Batellino et al, 2006		400		4 años	↓/=	Mejoría primeros 3 meses
Colino E et al, 2016	Descriptivo	90	6.5–13.9 años	1-8 años	↓	
Paris CA, 2009	Descriptivo, multicéntrico	2743	< 21 años	Transversal	↓	
Mameli C et al, 2014	Descriptivo, multicéntrico	115	5-20 años	7 años	↓	Mantenida mejoría sólo en varones
Levy-Shraga Y et al, 2013	Descriptivo	113	< 6 años	5 años	↓	
Batajoo RJ et al, 2013	Descriptivo	131	7'2 ± 3'9	30 meses	Igual	
Schulten RJ et al, 2016	Descriptivo	78	< 18 años	29 meses	↓	

En cuanto al impacto en la calidad de vida del paciente, parece existir unanimidad en cuanto a su mejora con el régimen ISCI en diferentes estudios al respecto, pero debemos tener en cuenta que resulta difícil medirla de manera objetiva, sobre todo en los pacientes pediátricos. El ensayo publicado por Fox *et al*<sup>15</sup> mostraba una mejoría en los test de calidad de vida en los padres relacionados con la diabetes tras el inicio de la bomba, aunque las madres mostraban mayor estrés con el uso de ISCI; no obstante, todos decidieron continuar con ISCI tras finalizar el ensayo, lo que a juicio de los autores, sugiere un mayor grado de satisfacción con ISCI frente a las MDI. Al igual de lo observado en nuestro estudio, las series publicadas de niños de todas las edades coinciden en buenos resultados en cuanto a satisfacción de los pacientes y/o padres con el uso de ISCI<sup>23,29,30</sup>. Si bien nuestros resultados son limitados, por el escaso número de encuestas, y que el diseño de ésta no sea estandarizado, pero los resultados van en la misma dirección de la literatura científica.

En España no hay muchos estudios publicados acerca del uso de bomba de insulina en la edad pediátrica. Debemos destacar un trabajo realizado en Madrid que analiza los datos de 90 pacientes diabéticos durante el primer año de terapia ISCI, seguidos en algunos casos hasta 8 años<sup>27</sup>. Al año de haber iniciado la terapia ISCI, el 96% de los niños presentaban HbA1c < 7,5% (que posteriormente se mantuvo estable), y se objetivó una mayor mejoría en los que presentaban niveles de HbA1c más altos al inicio. Manifiestan también una disminución en el número de episodios de hipoglucemia grave y los pacientes refirieron mejoría en su calidad de vida fundamentalmente gracias a la flexibilidad horaria que les concede la ISCI.

Un considerable número de endocrinólogos pediátricos experimentados han aportado información suficiente para establecer la ISCI como una opción viable para una selección de pacientes pediátricos sin importar la edad. Los estudios prospectivos controlados mejorarán nuestra comprensión de la

relación riesgo-coste-beneficio de la terapia con bomba de insulina en niños con diabetes tipo 1. El futuro de ISCI no obstante, reside en la capacidad de monitorizar de forma continua los niveles de glucemia y administrar de forma concomitante insulina acorde a estos niveles de forma automática, reduciendo así al máximo el número de inyecciones y mejorando el control metabólico.

## Conclusiones

En nuestro estudio, la mayor parte de los niños que cambian de MDI a ISCI se encuentran más satisfechos con esta segunda terapia, aunque el control metabólico (en cuanto a las cifras de HbA1c se refiere), no mejora significativamente.

El principal factor que logra una reducción de las cifras de HbA1c es el número de bolos diarios, alcanzándose una mayor reducción en los niveles de HbA1c con un mayor número de bolos al día.

La terapia ISCI podría facilitar la administración de un mayor número de bolos, pues con ISCI esto no significaría un mayor número de inyecciones, pero debemos estimular a los pacientes con ISCI y a sus cuidadores a administrar este mayor número de bolos.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

## Referencias Bibliográficas

1. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J. Registro de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4(1):13-21. <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.148>.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977.
3. Chase HP, Dixon B et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003; 143:737.
4. Hathout EH, Fujishige L et al. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5:801.
5. Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics* 2006; 117:2132.
6. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004; 114:e91.
7. Merino Torres JF, Grupo de trabajo de la sociedad española de diabetes. Nuevas tecnologías en el seguimiento y control del paciente diabético. Editorial de la Sociedad Española de Diabetes. 2007.
8. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653.
9. Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Rodríguez Rigual M, et al. Documento de consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *An Pediatr*.2010; 72(5):352e1-352.e4.
10. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 3-12.
11. Tanner. Growth at adolescence, 1966. Appleton.
12. Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C, Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficos y tablas. Madrid: Ergon. 2004. p. 61-115.
13. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107:351-6.

- 
14. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1142-6.
  15. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1277.
  16. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145:380.
  17. Batajoo RJ, Messina CR, Wilson TA. Long-term efficacy of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4(3):127-31.
  18. Levy-Shraga Y, Lerner-Geva L, Modan-Moses D, Graph-Barel C, Mazor-Aronovitch K, Boyko V, Pinhas-Hamiel O. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(4):225-9.
  19. Schulten RJ, Piet J, Bruijning PC, de Waal WJ. Lower dose basal insulin infusion has positive effect on glycaemic control for children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Pediatr Diabetes* 2016. (19)
  20. Jakisch BI, Wagner WM et al. Treatment short report: comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 80-85.
  21. Pankowska E, Blazik M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 52-58.
  22. Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (Suppl 4): 20-24.
  23. Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014; 51(2):205-10.
  24. Paris CA, Imperatore G, et al. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Pediatr* 2009; 155:183.
  25. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765.
  26. Monami M, Lamanna C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47 (Suppl 1):S77-S81.
  27. Colino E, Martín-Frías M, Yelmo R, Álvarez MA, Roldán B, Barrio R. Impact of insulin pump therapy on long-term glycaemic control in a pediatric Spanish cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 113:69-76.
  28. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetología* 2008; 51:1594-1601.
  29. Lichtenberger-Geslin L, Boudailliez B, Braun K, Bach V, Mercier A, Bony-Trifunovic H. Does insulin pump therapy improve quality of life and satisfaction in children and adolescents with type 1 diabetes?. *Arch Pediatr* 2013; 20(3):248-56.
  30. Muller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM. Education and psychological aspects investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus; a large-scale multicentre pilot study. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 493-501.
-

# Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia

## Familial hypercholesterolemia; screening, diagnosis and management in children

Cristina Marimón Blanch<sup>1</sup>, Albert Feliu Rovira<sup>2</sup>, Cèlia Rodríguez Borjabad<sup>3</sup>, Daiana Ibarretxe Gerediaga<sup>3</sup>, Inés Porcar Cardona<sup>4</sup>, Lluís Masana Marín<sup>3</sup>, Joaquín Escribano Subías<sup>5</sup>, Núria Plana Gil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Pediatría. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*

<sup>2</sup>*Unidad de Endocrinología Pediátrica Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*

<sup>3</sup>*Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme. Unitat de Investigació en Lípids i Arteriosclerosi. IISPV. CIBERDEM. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*

<sup>4</sup>*Pediatría. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*

<sup>5</sup>*Pediatría. Unidad de Investigación en Nutrición y Crecimiento Humano. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*

### Resumen

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por elevación de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Esta elevación puede detectarse desde el nacimiento y su diagnóstico precoz es clave para evitar las posibles complicaciones cardiovasculares en edad adulta. La presente revisión analiza las diferentes estrategias de cribado y de tratamiento durante la infancia. Se proponen estrategias de cribado mediante la determinación del perfil lipoproteico en analíticas de control estableciéndose la sospecha si existen niveles de cLDL superiores a 130 mg/dL unto con la presencia de antecedentes de familiares de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura o padres desconocidos.

Las opciones terapéuticas deben asegurar los objetivos de cLDL en la infancia, aunque actualmente es un tema de debate. Los cambios de estilo de vida son las primeras medidas a iniciar, si con ellas no se alcanzase los objetivos terapéuticos, nos plantearíamos el inicio de fármacos, teniendo un papel fundamental las estatinas. La revisión muestra cada uno de los aspectos fundamentales para tratar la HF en el niño según la edad y los niveles de cLDL a partir del análisis de los diferentes artículos y revisiones publicados.

**Palabras clave:** *Hipercolesterolemia Familiar, Niños, Cribado, Sospecha, Diagnóstico, Tratamiento*

### Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by elevated low-density lipoprotein (cLDL). This rise can be detected since birth and early diagnosis is key to avoiding the potential cardiovascular complications in adulthood. This review examines the different strategies of screening and management in childhood. The proposed screening strategies are based in opportunistic lipoprotein profile determinations establishing the suspicion threshold above 130 mg/dL and the presence of family members with hyper-

### Correspondencia:

Correspondencia para Núria Plana Gil, Unitat de Medicina Vascular y Metabolismo. Unitat de Investigació en Lípids y Arteriosclerosi. IISPV. CIBERDEM. Universitat Rovira i Virgili., Hospital Universitari Sant Joan, Av Josep Laporte nº2, 43204, Reus, Tarragona, España, Tel: 977310300  
E-mail: nplana@grupsagessa.cat  
E-mail: nplanagil@yahoo.es

cholesterolemia or premature cardiovascular disease or unknown parents.

Treatment should be addressed to achieve cLDL targets in infancy. Lifestyle changes should be the first step and if cLDL objectives are not reached, statins ought to be prescribed. We review fundamental aspects of FH treatment in children regarding age and cLDL levels according to current international guidelines.

**Key Words:** *Familial Hypercholesterolemia, Children, Screening, Suspect, Diagnosis, Treatment*

## Introducción

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno genético que afecta a la captación celular de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia próxima del 100%, sin diferencias entre género, lo que significa que se transmite al 50% de la descendencia. Esta patología está causada mayoritariamente por mutaciones en el gen que codifica el receptor del cLDL (rLDL). En la actualidad, se han descrito más de 1700 mutaciones diferentes en este gen, situado en el cromosoma 19, representando el 93% de todos los casos de HF. En menor proporción se han descrito defectos en los genes que codifican apolipoproteína B (ApoB) y PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9), representando el 5% y el 1% respectivamente de los casos de HF. Todas estas entidades tienen una expresión clínica similar, y sólo el estudio genético permite diferenciarlas. Además hay que tener en cuenta que hasta en el 5-30% de los casos con fenotipo de HF no es posible identificar la mutación causante de esta patología<sup>(1)</sup>.

Existen dos formas de HF, la Heterocigota (HFHe) que es el trastorno hereditario más frecuente, con una incidencia de 1 por cada 200-250 individuos; y la forma Homocigota (HFHo) que es mucho menos frecuente, con una incidencia de 1 por cada 160.000-300.000 individuos según los últimos datos publicados en población europea<sup>(2,3)</sup>. En España, no existen estudios epidemiológicos en población general que nos informen de la prevalencia real de HF, sin embargo se acepta que puede estar situada entre 1:250-500 en la forma HFHe y 1:1.000.000 para la forma HFHo.

A pesar de la alta prevalencia de la HF y de su elevada morbi-mortalidad, el porcentaje de pacientes diagnosticados actualmente es bajo. Se calcula que en todo el mundo están afectados unos 10.000.000 de individuos, de los cuales menos del 10% están diagnosticados. En España, el diagnóstico genético se situaría alrededor de un

6-10%<sup>(4)</sup>. Los individuos afectados tienen 100 veces más posibilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) que los individuos no afectados<sup>(5)</sup>. Se calcula que el 85% de los hombres y el 50% de las mujeres sufrirán algún evento coronario antes de los 65 años de vida si no reciben tratamiento<sup>(6)</sup>.

Los niños con HFHo tienen riesgo cardiovascular (CV) muy elevado, desarrollando patología coronaria antes de los 20 años sino son tratados muy intensivamente<sup>(2,7)</sup>. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento precoz son importantes para su evolución a largo plazo. Varios estudios han demostrado que la alteración vascular producida por la hipercolesterolemia se inicia en edades tempranas<sup>(8,9)</sup> y hay evidencias claras que demuestran que los niveles elevados de cLDL en el niño inducen a la formación y al desarrollo de la lesión ateromatosa. Ésta puede iniciarse en los primeros años de vida por depósitos de colesterol, provocando un aumento del grosor íntima-media (GIMc) de las arterias de gran calibre, que progresará de forma silente y podrá manifestarse en edad adulta<sup>(10)</sup>. Diferentes estudios han demostrado que, a nivel de las arterias carótidas, el GIMc en niños con HF es superior al de niños normolipémicos y se observa a partir de los 7 años<sup>(2)</sup>.

Los niños afectados de HF presentan concentraciones elevadas de cLDL en plasma que pueden detectarse ya desde el nacimiento. A pesar de ello, no existe ninguna expresividad clínica durante la infancia. A diferencia de los adultos, en los que se aplican los criterios clínicos de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) para su diagnóstico, estos criterios no son aplicables a los menores de 18 años<sup>(11)</sup>. En la actualidad, se considera que la edad ideal para su detección es entre los 8-10 años, ya que es la etapa de máxima discriminación. Durante la adolescencia, los valores de colesterol total y de cLDL descienden entre un 10 y un 20%, habiendo diferencias entre ambos sexos, lo que convierte esta etapa de la vida en menos sensible para la realización del cribado<sup>(12,13)</sup>.

El diagnóstico de la HF en la infancia tiene una doble importancia: por una parte, permitirá iniciar de forma precoz intervenciones nutricionales, de cambios de estilo de vida, o farmacológicas y por otra parte, convierte al pediatra en un agente de salud pública, facilitando el diagnóstico de nuevos casos en la población general. Los niveles de corte de cLDL, la edad de evaluación, o los criterios de sospecha de afectación de un progenitor, son en la actualidad motivo de controversia, por lo que en esta revisión describimos diferentes estrategias de cribado y diagnóstico y a su vez proponemos diferentes métodos para mejorar la detección y diagnóstico precoz de los niños con HF.

## Cribado en pediatría

### Tipos de estrategias de cribado

Existen diferentes estrategias, no excluyentes entre sí, para el diagnóstico de casos nuevos entre la población pediátrica.

- **Cribado universal:** Consiste en la determinación de los niveles de colesterol total (CT) de forma rutinaria a los niños en una edad concreta. Se ha demostrado que este método permite detectar el 90% de los niños con HF entre los 1-9 años con un ratio de falsos positivos < 1%<sup>(14)</sup>. Un ejemplo de la aplicación de este cribado es Eslovenia, la edad de realización es a los 5 años. En su defecto se recomienda el **cribado oportunista**, es decir la inclusión de las concentraciones de CT en cualquier estudio analítico que el pediatra indique por otras razones clínicas entre los 2 y 9 años de edad.
- **Cribado selectivo:** Consiste en la determinación de los niveles de CT en los niños con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) o bien, historia familiar de hipercolesterolemia en los progenitores. Este tipo de cribado fue recomendado en 1992 por el primer panel de expertos en pediatría del National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>(15)</sup>, sin embargo con esta estrategia, se ha visto que entre el 30 al 60% de los niños afectados de HF no son detectados.
- **Cribado mediante cascada directa:** Si conocemos la mutación causal de HF de un caso índice, se extiende el diagnóstico genético a los familiares de primer y segundo grado. Este tipo de cribado genético tiene el 100% de sensibilidad y especificidad en el estudio de los familiares, recomendándose por ser la mejor técnica por su coste-efectividad. Este tipo de cribado se aplica en diferentes países del ámbito europeo.
- **Cribado mediante cascada inversa:** A partir de la detección de hipercolesterolemia en un niño, se inicia el estudio de los progenitores para confirmar la sospecha de HF. En el supuesto que el diagnóstico del progenitor (caso índice) haya sido confirmado mediante el estudio genético, éste se realizará en el niño. Si el estudio genético del progenitor ha sido negativo, pero se ha establecido un diagnóstico clínico, al niño no se realizará el estudio genético pero podrá ser diagnosticado de HF si los niveles de cLDL están por encima del percentil 95 en función de la edad y el sexo. Diferentes guías recomiendan hacer este tipo de cribado pero en la práctica clínica está infrutilizado.

### Estrategias de cribado de las diferentes guías

Las primeras publicaciones de las guías de HF datan del 2003<sup>(16)</sup>. Éstas se han ido modificando a medida que avanzan los conocimientos científicos de la enfermedad (Tabla 1). En España, se han publicado recientemente diversas revisiones y consensos sobre el diagnóstico y tratamiento de la HF:

- La **Sociedad Española de Arteriosclerosis** publica en 2013 un Consenso de Expertos sobre su detección y manejo clínico:

- Se propone la determinación del colesterol total como cribado universal en todos los niños entre 8-10 años.
- Cribado en cascada directa a los familiares de primer grado del paciente con diagnóstico genético de HF, independientemente de las cifras de colesterol. Si el estudio genético es negativo se deberán determinar cifras de cLDL en todos los familiares de primer grado.
- Cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de los niños con cLDL  $\geq 130$  mg/dL o bien con estudio genético establecido.
- Cribado selectivo de los niños con historia familiar de ECVP y/o hiperlipemia.

- La **Fundación Hipercolesterolemia Familiar** publica en 2014 un documento de Consenso de Expertos:

- Se recomienda cribado en cascada directa a partir de los 2 años cuando uno de los progenitores está diagnosticado, y si es posible antes de los 8 años.
- Sospechar la HF en niños con cifras de cLDL >190 mg/dL ó cLDL >150 mg/dL con historia familiar de ECVP y/o hipercolesterolemia en uno de los progenitores y/o confirmación genética en uno de los progenitores<sup>(17)</sup>.

### Sospecha y diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

El diagnóstico de HF está basado en criterios clínico-analíticos, personales y familiares. En nuestro entorno se recomienda que ante niveles de CT >200 mg/dL en niños, se realice una nueva determinación, en un plazo máximo de tres meses, solicitando un perfil lipídico completo que incluyan las apolipoproteínas (A1 y B100) y a su vez aprovechar la extracción sanguínea para descartar las causas secundarias de hipercolesterolemia (Tabla 2). Si se confirman los valores de CT >200 mg/dL y cLDL  $\geq 130$  mg/dL y se han descartado las causas secundarias

Tabla 1. Resumen de las principales guías sobre HF en la infancia.

Sociedad	País	Cribado	Diagnóstico	Objetivo cLDL	Año
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <sup>(23)</sup>	Reino Unido	-Cascada directa	-CT >260mg/dL o cLDL >155mg/dL en <16 años -CT >290mg/dL o cLDL >190mg/dL en >16 años	-Reducción del 50%	2008
Consenso belga para el tratamiento de HF en Niños y Adulto Jóvenes <sup>(13)</sup>	Bélgica	-Cribado no Universal. -Cribado selectivo >2años -Cribado si presenta factores de riesgo a >2años	-cLDL >200mg/dL -cLDL >160mg/dL + H <sup>a</sup> familiar -cLDL >135mg/dL con mutación familiar	-Reducir cLDL un 30% entre los 10-14 años <130mg/dL	2011
Monográfico del manejo de la HF en niños <sup>(24)</sup>	EEUU	-Cribado Universal 9-11 años -Cribado selectivo en ≥2años	-Niños o adolescentes con presencia de cLDL en ayunas >160mg/dL o >190mg/dL de no-cHDL. Estos deben presentar familiares afectados.	-Reducción del 50% de cLDL o cLDL <130mg/dL	2011
Cribado en Pediatría de la HF en Europa <sup>(5)</sup>	Europa	-Cribado Universal niños entre 1 y 9 años	No se especifica	No se especifica	2012
Cribado y diagnóstico de la HF en Noruega <sup>(25)</sup>	Noruega	-Cribado Universal entre 1-9 años - Cascada directa	No se especifica	No se especifica	2013
Consenso de expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) <sup>(4)</sup>	Europa	-Cascada universal -Cascada directa con mutación positiva -Cascada inversa a partir de los 5 años si cLDL >155mg/dL	-En <10 años cLDL >160mg/dL con H <sup>a</sup> familiar de ECVP o progenitor con hipercolesterolemia -Si el progenitor presenta mutación positiva HF y niño cLDL de >135mg/dL	No se especifica	2013
Consenso de expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) específico en niños <sup>(2)</sup>	Europa	-Considerar cribado universal -Cascada directa por estudio genético y/o por niveles de cLDL	-cLDL ≥190 mg/dL o un cLDL ≥160 mg/dL con antecedentes familiares de ECVP -cLDL ≥130 mg/dL test genético familiar positivo  <i>* Los niños diagnosticados con HF deben tener la Lp(a) medida para la estratificación del riesgo.</i>	-Niños de 8-10 años reducir un 50% respecto a los niveles previos al tratamiento. -Niños de ≥10 años, sobre todo si existen factores de riesgo CV adicionales cLDL <130mg/dL	2015

darias de hipercolesterolemia, debemos recomendar un periodo de dieta no inferior a seis meses. Si tras este periodo, en una nueva determinación persisten los niveles de cLDL ≥130 mg/dL debemos sospechar una HF si presenta alguna otra condición acompañante (Tabla 3).

Si los niveles de cLDL son >190 mg/dL, obtenidos en dos determinaciones consecutivas con un inter-

valo de 3 meses, las probabilidades de hallar una mutación causal de HF son muy elevadas. Si el niño presenta niveles de cLDL >160 mg/dL tras un periodo de tratamiento dietético y existe una historia de ECVP en familiares de primer grado (hombres <55 años, mujeres <60 años) o de segundo grado (hombres <45 años, mujeres <50 años) y/o hipercolesterolemia (cLDL >190 mg/dL), o de estar recibiendo tratamiento farmacológico hipolipemiente

**Tabla 2.** Causas secundarias de hipercolesterolemia en la infancia.

- Fármacos: amiodarona, corticoides, esteroides anabólicos, ciclosporina, fenobarbital, proges-tágenos, fenitoína, tiazidas, etc.
- Anorexia nerviosa.
- Colestasis: cirrosis biliar, atresia vías biliares.
- Déficit de la hormona de crecimiento.
- Enfermedades endocrinas: hipotiroidismo, hipo-pituitarismo.
- Enfermedades renales: Sd. Nefrótico.
- Hipercalcemia Idiopática.
- Porfiria Intermitente Aguda.
- Enfermedades de depósito: Glucogenosis, Tay-Sach, Gaucher, Niemann Pick.
- Factores dietéticos.

**Tabla 3.** Sospecha de HF en la infancia.**Niño con cLDL  $\geq$  130 mg/dL y uno de los siguientes:**

- Antecedentes de ECVP: < 55 años en familiares de primer grado y < 50 años en familiares de segundo grado.
- Progenitor con niveles de colesterol total > 300 mg/dL o en tratamiento hipolipemiente.
- Ausencia de información acerca de los progenitores.
- Un progenitor afecto de HF con diagnóstico clínico o genético de HF.

**Tabla 4.** Recomendaciones Dietéticas en niños HF.

- No se debe iniciar ninguna restricción antes de los 2 años.
- Reducir el aporte de grasa.
  - Evitar el consumo de bollería.
  - Reducir las frituras (1 vez/semana). Utilizar técnicas culinarias más saludables: vapor, plancha, horno, papillote, wok y hervido.
  - Evitar el abuso de embutidos grasos (salchichón, chorizo, mortadela, etc).
  - Utilizar aceite de oliva en lugar de mantequillas o margarinas.
- Reducir el consumo de azúcares simples, procedentes de chucherías, bollería, pasteles, bebidas refrescantes azucaradas y zumos de fruta.
- Suplementos diarios de fitosterol ("yogures bebibles que bajan el colesterol") a partir de los 6 años.
- Asegurar el aporte de fibra. Deben comer >2 frutas al día y asegurar el aporte de verdura.
- Enseñar a los niños a comer de manera variada.
- Fomentar la práctica de ejercicio físico (> 3 horas a la semana, sin contar las escolares).
- Educar para evitar el inicio del consumo del tabaco y alcohol.

alguno de los progenitores, existe una alta probabilidad de ser portador de una mutación causal de HF.

Cuando uno de los progenitores ha sido diagnosticado de HF y se ha podido determinar la mutación causal, se deberá realizar el estudio en cascada directa de los familiares de primer grado incluyendo a los niños. Muy probablemente, si el niño tiene niveles de cLDL  $\geq$ 130 mg/dL también será portador de dicha mutación. Si el progenitor ha fallecido por ECVP y el niño presenta niveles de cLDL  $\geq$ 130mg/dL, se deberá intentar realizar el estudio genético de HF.

Siempre que sea posible, se deberá realizar el estudio genético, pero en la actualidad este estudio no es posible en toda la población española, sino que depende de la política sanitaria de las diferentes Comunidades Autónomas.

Los niveles de cLDL en niños con HFHe oscilan entre 190-500mg/dL, mientras que en los afectados de HFHo varían entre 500-1000 mg/dL, junto con la presencia de xantomas tuberosos (codos, rodillas, tendones de Aquiles, glúteos etc), así como la presencia de arco corneal antes de los 10 años. Sin embargo, puede observarse un solapamiento de los niveles de cLDL entre 300-500 mg/dL entre la forma HFHe y HFHo que nos puede dificultar el diagnóstico inicial.

**Objetivos terapéuticos:**

No hay evidencia absoluta de cuáles son los objetivos terapéuticos en los niños con HF, sin embargo, existen diferentes consensos de expertos que recomiendan como objetivo niveles de cLDL  $\leq$ 130 mg/dL, o bien una reducción de los niveles basales de cLDL del 30% entre los 10-14 años. Entre

Tabla 5. Objetivos terapéuticos y tratamiento en niños con Hipercolesterolemia Familiar

Edad	Indicaciones	Tratamiento
≤2 años	Todos los niños HF.	Ninguna recomendación.
>2 años	Todos los niños HF.	Cambios de estilo de vida.
>6-10 años	Niños con HF grave.	Cambios de estilo de vida. Rosuvastatina >6 años. Pravastatina >8 años.
10-14 años	Niños HFH con cLDL>190mg/dL. Niños HFH con cLDL>160mg/dL que tras periodo de dieta presente una de las siguientes condiciones: - Antecedentes familiares de ECVP. - Enfermedad con riesgo de CV. - Presencia de dos o más factores de riesgo CV.	Seguir con las recomendaciones de cambio de estilo de vida. Iniciar estatina con el objetivo de reducir cLDL al menos un 50%. Si intolerancia Ezetimiba 10 mg/día.
14-18 años	Igual que en el apartado anterior.	Objetivo cLDL< 130mg/dL Titular dosis o cambiar a estatina con más potencia. Si intolerancia a dosis más potente añadir Ezetimiba 10mg/día o Resina.
>18 años	Todos los HFH.	Objetivo 100-115 mg/dL. Titular dosis de estatina o cambiar a estatina más potente o añadir Ezetimiba 10 mg/día o Resina.

los 14-18 años, el objetivo sigue siendo cLDL ≤130 mg/dL, por lo que en este caso el tratamiento farmacológico será más intensivo. Recientemente, la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) ha publicado un Consenso de Expertos para el diagnóstico y tratamiento de la HF en el niño y el adolescente. Recomiendan como objetivo ideal reducir los niveles de cLDL al 50% pretratamiento en los niños entre 8-10 años con factores de riesgo CV adicionales <sup>(2)</sup>.

## Recomendaciones Terapéuticas

Es importante iniciar de forma temprana la intervención terapéutica del niño con HF ya que se ha demostrado que se logra una disminución de la progresión de la arteriosclerosis y con ello la reducción de la enfermedad coronaria en la edad media de la vida <sup>(18)</sup>.

### 1. Recomendaciones Dietéticas

Las medidas higiénico-dietéticas son un aspecto fundamental y único en el tratamiento de todo niño dislipémico y sólo se debe contemplar la posibilidad de iniciar tratamiento farmacológico en afectos de HF. En éstos, las recomendaciones dietéticas por sí solas van a ser insuficientes para alcanzar el objetivo terapéutico. Con las recomendaciones dietéticas el descenso de los niveles de cLDL son muy variables entre pacientes, ya que juega un papel

importante el tipo de mutación genética, pudiendo alcanzar descensos de entre el 10 y el 15%. Las recomendaciones deben ser indicadas en >2 años bajo la supervisión de un dietista-nutricionista cualificado. En la [tabla 4](#) podemos ver de forma resumida los puntos clave a seguir.

## 2. Tratamiento Farmacológico

### 2.1 Eficacia y tolerancias de las estatinas

En la actualidad, se considera que son los fármacos de elección en el manejo farmacológico de los niños con HF. No se recomienda iniciar tratamiento antes de los 6 años y debe ir siempre precedido de un periodo de tratamiento dietético de 6-12 meses. El inicio del tratamiento farmacológico debe ser antes de la pubertad, ya que mejora el control y seguimiento por parte de los padres y la aceptación del niño es mayor.

En la actualidad están aprobados, por la FDA y la EMA, Rosuvastatina a partir de los 6 años, Pravastatina a partir de los 8 años y Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina y Fluvastatina en mayores de 10 años. Pitavastatina no ha sido aprobada en niños. Diversos estudios habían mostrado la eficacia y seguridad de las estatinas a corto plazo. Recientemente, ha sido publicado el seguimiento de una cohorte de 214 niños con HF tratados con Pravastatina durante 10 años, demostrando que la seguridad a largo plazo no difiere del comunicado en pa-

**Tabla 6.** Recomendaciones antes y después del uso de estatina en el niño.

- Antes de iniciar tratamiento determinar transaminasas hepáticas, CPK, creatinina y glucosa.
- Tras el inicio del tratamiento, monitorizar perfil lipídico, transaminasas hepáticas.
- Monitorizar CPK si refiere mialgias.
- Monitorizar glucosa en niños que reciban altas dosis de estatina y estén obesos.
- Control de crecimiento y desarrollo puberal.
- Control anual una vez alcanzado el objetivo terapéutico.

cientes adultos <sup>(19)</sup>. Iniciaremos el tratamiento con estatinas si los niveles de cLDL >190 mg/dL o bien > 160mg/dL si se acompaña de una de las siguientes condiciones: antecedente de cardiopatía isquémica prematura en familiar de primer grado, presencia de otras patologías en el niño que cursan con riesgo CV elevado (diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, lupus eritematoso, trasplante de órgano, enfermedad de Kawasaki), o bien por la presencia de factores de riesgo CV elevados (obesidad, tabaco, Lp(a) elevada, homocisteinemia) <sup>(13)</sup> (Tabla 5).

Al iniciar el tratamiento con estatina escogeremos la dosis más baja recomendada, que posteriormente podremos titular en función de su respuesta y tolerancia. A los tres meses de haber iniciado el tratamiento, deberemos realizar un nuevo control. En éste, valoraremos la respuesta al tratamiento y por lo tanto, la consecución del objetivo terapéutico. Además, nos servirá para monitorizar el perfil de seguridad.

En algún caso, puede ser necesaria la combinación con otros fármacos (ezetimiba o resinas) para alcanzar los objetivos terapéuticos. La tabla 6 muestra los parámetros a monitorizar. Si se observa elevación de las transaminasas, tres veces superiores al límite de la normalidad, deberemos reducir la dosis o suspenderla y programar un nuevo control de seguimiento. Si el niño realiza ejercicio intenso, recomendaremos no realizarlo tres días antes de la extracción de sangre, para evitar elevaciones de CPK secundarias al ejercicio. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, sin alteraciones en el perfil de seguridad y sin efectos secundarios, el control será anual.

En los niños que requieran tratamiento farmacológico por otras patologías acompañantes, deberemos recordar que el citocromo P450 (CYP450) es utilizado por la mayoría de los fármacos para su metabolización. La decisión del tipo de estatina que vamos a escoger para iniciar el tratamiento farmacológico, dependerá de este hecho. Si un niño presenta insuficiencia renal, la estatina que escogeremos será la Atorvastatina, ya que su eliminación renal es mínima. El pediatra debe recordar que todas que las

estatinas interaccionan con los macrólidos, por ello deberemos escoger otra opción terapéutica o bien suspender la estatina hasta quince días después de haber finalizado su tratamiento, asegurándonos de esta forma la eliminación completa del macrólido y evitar posibles interacciones farmacológicas.

Deberemos también, asesorar a las adolescentes en edad fértil sobre los diferentes métodos anticonceptivos e informarles que debe ser evitado un embarazo no programado. En caso de embarazo, el tratamiento farmacológico deberá ser suspendido de forma inmediata.

## 2.2 Eficacia y tolerancia de Ezetimiba

Ezetimiba es un fármaco que actúa inhibiendo selectivamente la absorción de colesterol y esteroides vegetales a nivel del intestino delgado, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado, sin afectar la absorción de las vitaminas liposolubles ni de otras sustancias.

Está indicado en monoterapia si existe intolerancia a las estatinas, o bien en combinación con ellas cuando no se han alcanzado los objetivos. No se metaboliza por la vía de CYP450, por lo que la posibilidad de interacción con otros fármacos es mínima <sup>(20)</sup>.

## 2.3 Eficacia y tolerancia de las resinas

Las resinas de intercambio iónico fueron los primeros fármacos utilizados en pediatría como hipolipemiantes. En la actualidad disponemos de diferentes resinas comercializadas, la colestiramina y el colestipol. Sin embargo, éstas debido a su intolerancia digestiva y su difícil ingesta, son causa de abandono. Hay que recordar, que no se deben administrar conjuntamente con otros fármacos, o bien 1 hora antes o 4 horas después, de esta forma evitaremos modificaciones en la biodisponibilidad del otro fármaco. Es recomendable diluir los sobres en zumos o en bebidas gasificadas ya que esta forma mejora su ingesta. En tratamientos prolongados, se puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles y de ácido fólico, por lo que puede ser necesaria su su-

Tabla 7. Tratamiento farmacológico en niños con HF.

Fármacos	Edad	Dosis/día	Reducción de cLDL
<b>Resinas</b>			
Colestiramina	>6 años	4-8 g	10-20%
Colestipol	>6 años	5-15 g	10-15%
<b>Estatinas</b>			
Pravastatina	>8 -13 años	10-20 mg	24-30%
	14-18 años	10-40 mg	24-36%
Fluvastatina	>9 -13 años	10-20 mg	14-20%
	14-18 años	10-40 mg	14-26%
Simvastatina	>10 años	10-40 mg	30-41%
Atorvastatina	>10 años	10-20 mg	36-41%
Rosuvastatina	6-9 años	5-10 mg	41-47%
	>10 años	5-20 mg	41-52%
Ezetimiba	>10 años	10 mg	20%

plementación. Son fármacos de elección en niños >6 años con hipercolesterolemia grave en los que aún no se consideren indicadas las estatinas<sup>(21)</sup>. El Colesevelam es la resina comercializada más recientemente y está indicada tanto en monoterapia como en combinación con estatinas en >10 años, aunque sólo ha sido autorizado por la FDA y no por la EMA<sup>(22)</sup>. Debido a su presentación en comprimidos su tolerancia es mayor que el resto de las resinas.

En la tabla 7 muestra un resumen de todos los fármacos actuales, con la edad de inicio, las dosis recomendadas y el porcentaje de descenso de cLDL, disponibles para el manejo de la hipercolesterolemia familiar en la infancia<sup>(2)</sup>.

## Conclusiones

La HF es una alteración genética hereditaria con un elevado riesgo CV. La detección debe iniciarse en la edad infantil ya que es fundamental para la prevención de la morbi-mortalidad en la edad adulta. Creemos que el pediatra juega un papel crucial y sería recomendable la realización de un cribado universal antes de los 10 años, aunque en estos momentos no es una práctica aceptada de forma generalizada. Como alternativa, recomendamos el cribado oportunista. El cribado en cascada directa y el selectivo deben realizarse dentro de la práctica clínica habitual. El cribado en cascada inversa también ha demostrado ser una herramienta eficaz. Se debe aprovechar cualquier extracción sanguínea para solicitar la determinación del colesterol total. Se deben fomentar de forma precoz en los niños los hábitos de cambio de estilo de vida saludables e instaurar tratamiento farmacológico cuando esté in-

dicado. Es importante realizar el estudio genético para estratificar el riesgo pero también como método de adherencia familiar.

Los niños con HF deben ser remitidos a las Unidades de referencia con capacidad de realizar el estudio genético y experiencia en el manejo terapéutico del niño con hipercolesterolemia grave. Los niños con HFHo van a requerir tratamiento intensivo farmacológico a dosis máximas junto con LDL aféresis.

## Conceptos clave

- **Hipercolesterolemia Familiar (HF):** es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que puede detectarse desde el nacimiento.
- **HF y riesgo cardiovascular:** La forma heterocigota es muy frecuente y comporta un elevado riesgo coronario en la edad adulta, mientras que la forma homocigota es muy poco frecuente, pero de extrema gravedad en la infancia.
- **Cribado Universal:** Consiste en la determinación de los niveles de colesterol total (CT) de forma rutinaria a los niños a una edad concreta.
- **Cribado Oportunista:** Consiste en incluir la determinación de los niveles de CT en cualquier estudio analítico que el pediatra indique por otras razones clínicas.
- **Cribado Selectivo:** Determinación de los niveles de CT en los niños con historia familiar de en-

fermedad cardiovascular prematura o historia familiar de hipercolesterolemia.

- **Cribado mediante Cascada Directa:** Si conocemos la mutación causal de HF del progenitor, se extiende el diagnóstico genético a los familiares de primer y segundo grado.
- **Cribado mediante Cascada Inversa:** A partir de la detección de hipercolesterolemia en un niño, se inicia el estudio genético de los progenitores para estudiar la sospecha de HF.
- **Tratamiento de la HF Heterocigota entre los 2 y 6 años:** Medidas dietéticas y de estilos de vida.
- **Indicaciones de tratamiento farmacológico HF Heterocigota a partir de los 6 años:** El tratamiento farmacológico estará indicado si tras un periodo de 6 meses de dieta presenta cifras de cLDL superiores a 190 mg/dL o superiores a 160 con factores de riesgo personales o familiares.
- **El tratamiento farmacológico de elección en la HF Heterocigota:** estatinas.
- **Indicaciones de tratamiento farmacológico HF Homocigota:** debe iniciarse lo antes posible en el momento del diagnóstico y se deberán realizar tratamientos farmacológicos, combinados con LDL aféresis.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

1. Motazacker MM, Pirruccello J, Huijgen R, Do R, Gabriel S, Peter J, et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2012;33(11):1360–6.
2. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*.2015. pii: ehv157.
3. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015;36(9):560–5.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–90a.
5. Kusters DM, Beaufort C De, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. 2012;272–6.
6. Civeira F. International Panel on Management of familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55–68.
7. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A NB. Familial hypercholesterolemia in the danish general populations prevalence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956–61.
8. McGill HJ, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2000;20(8):1998-2004.
9. Newman WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314(3):138–44.
10. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in Childhood. *Pediatrics*. 2008(1);198-208.
11. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler*.2013; 25(4):182–93.
12. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*.2011;5(3 Suppl):S30–7.
13. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel lipidologist, cardiologist, paediatricians, nutricionists, gastroenterolo-

- gists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272–80.
14. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: screening needs a fresh approach. *BMJ*. 2007;335(7628):1007-8.
  15. National Cholesterol Education Program: report of the Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents *Pediatrics*. 1992;89(3):525–84.
  16. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL TK. American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003;107(11):1562–6.
  17. Mata P, Alonso R, González-juanatey JR, Badi-món L, Ruiz A, Muñoz MT, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España: Documento de Consenso. Fundación Hipercolesterolemia Familiar. Semergen, editor. 2014.
  18. Braamskamps M, Kuster D, Avis H, Wijburg F, Kastelein J, Wiegman A. Patients with Familial Hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD than their affected parents. *Circulation*. 2013;128:a17837.
  19. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman, et al. Ten-years follow-up after initiation of statin therapy in children with familial. *JAMA*. 2014;312(10):1055–77.
  20. Araujo MB, Botto PM MC. Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *An Pediatr*. 2012; 77:37–42.
  21. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H OL. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1996;129:42–9.
  22. Davinson M. The efficacy of colessevelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. *Clin Ther*. 2013;35:1247–52.
  23. Wierzbicki AS, Humphries SE MR. Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1095.
  24. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents : Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128:S213–56.
  25. Langslet G. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. 2013; 1061–6.

## Síndrome de Kabuki, una causa rara de hiperinsulinismo

Meritxell Torrabías Rodas<sup>1</sup>, Tania F Nunes Cabrera<sup>2</sup>, Nativitat Esteva Nuto<sup>3</sup>, Loreto Martorell Sampol<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari de Vic. Vic, Barcelona (España)

<sup>2</sup>Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitari de Vic. Vic, Barcelona (España)

<sup>3</sup>Nefrología pediátrica. Hospital Universitari de Vic. Vic, Barcelona (España)

<sup>4</sup>Genética molecular. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona (España)

### Resumen

El diagnóstico del síndrome de Kabuki se basa en hallazgos clínicos: rasgos faciales peculiares, talla baja, persistencia del almohadillado fetal de los dedos y anomalías esqueléticas. En un 66-75% puede identificarse una mutación genética en MLL2 o en KDM6A. Pueden presentar diversas afectaciones viscerales, y entre ellas alteraciones endocrinológicas como hipoglucemia, telarquia precoz y déficit de hormona de crecimiento. Exponemos el caso de una niña con síndrome de Kabuki que se presenta con hipoglucemia al nacer por hiperinsulinismo, tratada durante un año con diazóxido con buena respuesta. Se halla una nueva mutación genética en MLL2 c.33635C>G, p.C5092W no descrita con anterioridad.

**Palabras clave:** *Síndrome Kabuki, hiperinsulinismo, Hipoglucemia*

### Abstract

The diagnosis of Kabuki syndrome is based on clinical findings: unusual facial features, short stature, persistent fetal finger pad and skeletal abnormalities. In 66-75 % a genetic mutation in MLL2 or KDM6A can be identified. They may have various visceral affectations, among them endocrine disorders such as hypoglycemia, early thelarche and growth hormone deficiency. We report the case of a girl with Kabuki syndrome presenting with hypoglycaemia at birth by hyperinsulinism, treated for one year with

diazoxide with good response. A novel genetic mutation in MLL2 c.33635C>G, p.C5092W was identified.

**Key Words:** *Kabuki syndrome, hyperinsulinism, hypoglycaemia*

### Introducción

Ante un neonato con hipoglucemia grave por hiperinsulinismo e hipotonía se plantea el diagnóstico diferencial con diferentes entidades: la propia hipoglucemia o diferentes síndromes que asocian hiperinsulinismo y alteración del neurodesarrollo como son el de Beckwith-Wiedemann, Sotos, Costello, Timothy, Kabuki y los trastornos de la glicosilación<sup>(1)</sup>. El diagnóstico del síndrome de Kabuki se basa en hallazgos clínicos: rasgos faciales peculiares, que consisten en fisuras palpebrales largas, eversion del tercio externo del párpado inferior, talla baja postnatal, retraso psicomotor, persistencia del almohadillado fetal de los dedos, anomalías viscerales y esqueléticas y disfunción inmunológica. En un 66-75% puede identificarse una mutación genética en MLL2 o en KDM6A. El síndrome del maquillaje Kabuki, fue descrito simultáneamente y por primera vez en Japón en 1981<sup>(2)</sup> por Niikawa y Kuroki y el primer caso descrito en Europa fue en 1990<sup>(3)</sup>. La incidencia oscila entre 1/32.000 en población japonesa y 1/86.000 en Oceanía. En España la mayoría de casos han estado publicados por neurólogos por lo que la afectación neurológica es una manifestación común. Los casos son esporádicos, aunque se ha descrito alguno con herencia autosómica dominante. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y, desde el año 2010, con el descubrimiento de la mutación en MLL2, se puede confirmar genéticamente en un porcentaje que oscila entre el 66-75% de los pacientes. Los genes implicados son MLL2 y KDM6A que codifican proteínas importan-

### Correspondencia:

Meritxell Torrabías Rodas, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari de Vic, Francesc Pla El vigata, 1, 08500, Vic, Barcelona, España, Tel: 937027722  
E-mail: mtorrabias@chv.cat  
E-mail: txelltr@gmail.com

**Figura 1.** Facies peculiar de Kabuki, con cejas arqueadas con tercio externo más despoblado, fisuras palpebrales alargadas, punta de la nariz aplana y orejas displásicas.



tes para el mantenimiento de la cromatina y la activación de la transcripción. Miyake et al<sup>(4)</sup> encontraron, en una serie de 81 pacientes, que un 61,7% mostraban mutaciones en MLL2 y un 6,2% en KDM6A. Se ha clasificado el síndrome de Kabuki según la mutación genética que presentan en tipo 1 con afectación del gen MLL2 (también abreviado como KMT2D) localizado en el cromosoma 12q13.12 (OMIM-147920) y tipo 2 con afectación del gen KDM6A localizado en el cromosoma Xp11.3 (OMIM-300867).

### Caso clínico

Exponemos el caso de una niña que en el periodo neonatal presentó hipoglucemias e hipotonía desde la primera hora de vida. Nació a término (38,3 semanas) con un peso y longitud adecuados (3175g, +0,5 DS y 47 cm, -1,0 DS), fruto de una segunda gestación de padres sanos no consanguíneos, que cursó sin diabetes, con triple despistaje prenatal de bajo riesgo y Apgar de 8-10-10. Ante la presencia de hipoglucemia (glucemia capilar baja) se realizó extracción de sangre y orina previa al inicio de perfusión glucosada endovenosa a 4 mg/kg/min revirtiendo la hipotonía. Los resultados de laboratorio mostraron hipoglucemia (37 mg/dl) con hiperinsulinismo (18,2 mcU/ml), inhibición de la lipólisis (triglicéridos 29 mg/dl, ácidos grasos libres 0,05 mmol/l) y de la cetogénesis ( $\beta$ -hidroxibutirato <1mg/dl), con alanina, lactato, cortisol, GH y aminoácidos normales. Se trasladó al hospital de referencia de nivel superior donde en el periodo neonatal presentó ictericia que precisó fototerapia durante 4 días. Se administró hidrocortisona empíricamente sin obte-

**Figura 2.** Eversión del tercio externo del párpado inferior y orejas displásicas en nuestra paciente.



**Figura 3.** Braquidactilia del quinto dedo.



**Figura 4.** Persistencia del almohadillado fetal en nuestra paciente a los 18 meses.

ner respuesta. Ya en este período se observaban algunos rasgos como una facies peculiar, con orejas displásicas, manos y pies toscos y hernia umbilical. Con el fin de detectar hipoglucemias inadvertidas se colocó un sensor continuo de glucosa intersticial (CGMS Gold system de Medtronic®, con valores de referencia fiables entre 40-400 mg/dl) durante 3 días que objetivó hipoglucemias preprandiales que revertían con la ingesta oral. Se realizó cariotipo que fue 46 XX y estudio genético del hiperinsulinismo (SUR1, KIR6.2, GCK y HNF4 $\alpha$ ) así como del síndrome de Beckwith-Wiedemann que resultaron negativos. Se controló con glucosa endovenosa con un aporte máximo de 6 mg/kg/min durante 2 meses y diazóxido (7,5 mg/kg/día) hasta los 12 meses pudiendo retirarlo, así como alimentación oral cada 2 horas con suplementos de dextrinomaltoza. Se volvió a monitorizar la glucemia intersticial tras la retirada del diazóxido presentando normoglucemia durante todo el período de registro. El diazóxido fue bien tolerado apareciendo únicamente hirsutismo moderado como efecto secundario. Otros hallazgos clínicos que fueron evidenciándose a lo largo de los 4 primeros años de vida fueron cejas arqueadas con tercio lateral más despoblado y fisuras palpebrales alargadas, cara que recordaba a “Kabuki” (cara maquillada como los actores tradicionales japoneses) (Figura 1), orejas displásicas con sordera moderada (Figura 2), retraso mental

leve-moderado, malrotación renal, talla baja, malformación de Chiari I, siringomielia, braquidactilia del quinto dedo (Figura 3) y persistencia del almohadillado fetal de los dedos (Figura 4). Por todo ello se orientó como síndrome de Kabuki a los 6 años por el servicio de genética. Se realizó estudio genético con secuenciación del gen MLL2, detectándose un cambio de nucleótido c.33635 C>G que produce una sustitución en la secuencia de aminoácidos de la proteína: C5092W en el exón 48. Dicha mutación no está descrita en la literatura, pero el análisis *in silico* mediante los programas predictores POLYPHEN v2 y SIFT califican la mutación encontrada como dañina para la función de la proteína MLL2 y por tanto potencialmente patológica. Analizando el ADN de los padres ninguno resultó portador de esta mutación. En el estudio de talla baja a la edad de 4 años (-2,64 DS), talla paterna 173 cm y talla materna 159 cm, se descartó el déficit de hormona de crecimiento (GH) en hipoglucemia espontánea (GI 37 mg/dl, GH 17,1 ng/ml) y al realizar el test de estimulación con glucagón (GH de 11,5 ng/ml), pero el IGF1 fue bajo por lo que se procedió a realizar test de generación de IGF1 (GH 0,038 mg/kg/día durante 5 días) que resultó positivo (IGF1 basal 57,2 ng/ml, post tratamiento 187 ng/ml) y con la sospecha bioquímica de GH biológicamente inactiva, aunque no se dispone del estudio genético del gen GH1, se inició tratamiento con GH a la edad de 5 años con respuesta satisfactoria, pasando de una velocidad de crecimiento de 6,4 cm/año con IGF1 de 57,2 ng/ml en el año previo al tratamiento, a 9,3 cm/año con IGF1 de 232 ng/ml en el primer año de tratamiento. La edad ósea previa al tratamiento estaba retrasada 18 meses y se mantuvo en el control radiológico al año. El siguiente y último año ha recibido el tratamiento de forma intermitente debido a los sucesivos ingresos que precisa para el tratamiento neuroquirúrgico de su malformación de Chiari I, estimando que recibió un 50% de la dosis con una velocidad de crecimiento de 7 cm/año estando suspendido en la actualidad en espera de su estabilización. Ante la persistencia de hipotonía a los 4 meses, se inició estimulación precoz y fisioterapia, así como controles en neuropediatría, donde se le practicó resonancia nuclear magnética cerebral que evidenció gliosis periventricular y occipital, las cuales no podía descartarse que fueran secundarias a hipoglucemias, así como un leve descenso de las amígdalas cerebelosas, (Malformación de Chiari I) y una adenohipófisis pequeña con neurohipófisis normal. A la edad de 5 años presentó déficits motores más marcados en extremidades superiores pero también presentes en extremidades inferiores secundarios a la Malformación de Chiari I y a la siringomielia por lo que se decidió intervención quirúrgica de la misma, con colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, con una evolución posterior tórpida por hidrocefalia con obstrucción de la válvula de deriva-

ción requiriendo reintervenciones en 4 ocasiones. Actualmente consigue el desplazamiento autónomo entre 2 y 5 metros con dificultad por debilidad importante en extremidades inferiores y fatigabilidad, por lo que mayoritariamente se desplaza con silla de ruedas. También presenta hipermetropía y astigmatismo que se corrige con lentes y obstrucción del conducto lagrimal intervenida en dos ocasiones. Presenta sordera moderada y es portadora de audífonos.

## Discusión

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Kabuki descritas clásicamente por Niikawa y Kuroki<sup>(2)</sup> en 1988 en una serie de 62 pacientes son principalmente 5: 1. Cara peculiar (100%) caracterizada por eversión del tercio externo del párpado inferior, cejas arqueadas con su tercio externo más despoblado, punta nasal deprimida y orejas prominentes; 2. Alteraciones esqueléticas (92%) incluyendo braquidactilia del quinto dedo y alteraciones de la columna vertebral; 3. Alteraciones de los dermatoglifos (93%) que incluye aumento de la curvatura cubital e hipotenar de los dedos y persistencia del almohadillado fetal en la yema de los dedos; 4. Retraso mental de leve a moderado (92%); 5. Retraso de crecimiento postnatal (83%). La persistencia del almohadillado fetal que es típico del síndrome de Kabuki, se ve también en el síndrome FG (Opitz-Kaveggia) (OMIM-305450). La telarquía precoz ocurre en un 23% de las niñas. Las cardiopatías congénitas, que incluyen el ventrículo único, comunicación interventricular o interauricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, transposición de los grandes vasos y bloqueo de rama derecha, se observa en un 31% de los pacientes. De los 62 pacientes de la serie todos fueron esporádicos. La incidencia en ambos sexos era la misma y no había correlación con el orden de nacimiento. La tasa de consanguinidad no estaba aumentada entre los progenitores y no se identificó ninguna causa externa como causa del síndrome. Estos hallazgos se hacen más evidentes durante la infancia, pasada la etapa de lactante, por esta razón el diagnóstico en el primer año de vida supone un reto para el pediatra. Con el objetivo de facilitar la detección del síndrome de Kabuki en este período Dentici *et al*<sup>(5)</sup> revisaron 16 pacientes describiendo los signos clínicos más comunes durante el primer año de vida, que fueron dismorfia facial (94%), dificultades para la lactancia (100%) e hipotonía (100%), sin encontrar diferencias en aquellos pacientes con mutación genética y aquellos que no la tenían. Braquidactilia, laxitud de articulaciones y displasia de uñas se encontraron en un 80%. Otras alteraciones fueron más frecuentes en el grupo con mutación genética: alteraciones cardíacas, esqueléticas, renales, anorectales e hipertricosis. Miyake *et al*<sup>(2)</sup> es-

tudiaron la relación entre genotipo y fenotipo, destacando que aquellos pacientes con mutaciones en MLL2 presentan con más frecuencia cejas arqueadas, hipotonía, como ocurrió en nuestra paciente, y braquidactilia del quinto dedo en la etapa de lactante. Mientras que todos los que tienen mutación en KDM6A presentan talla baja, sólo la mitad de los que tienen mutación en MLL2 la presentan. Asimismo, Makrythanasis et al <sup>(6)</sup> revisaron a 86 pacientes diagnosticados por criterios clínicos de Síndrome de Kabuki, constataron una mayor afectación en aquellos pacientes con mutación en MLL2 que en aquellos que no la presentaban, como orejas displásicas, cejas arqueadas con tercio externo despoblado, punta nasal deprimida, escleróticas azules y labio superior fino e inferior grueso. Se han descrito otras manifestaciones sistémicas en pacientes con Síndrome de Kabuki como malabsorción, trombocitopenia y anemia autoinmune <sup>(7)</sup>. En cuanto a las alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Kabuki podemos encontrar telarquía precoz, talla baja e hipoglucemia <sup>(8)</sup>. La hipoglucemia, aunque es un hallazgo poco frecuente (6-8%), es muy importante que sea reconocida lo más precozmente posible para reducir la morbilidad neurológica a largo plazo de estos pacientes que ya tienen una alta prevalencia de dificultades de aprendizaje y las hipoglucemias conllevan aún más daño cerebral. El estudio de referencia para detección de hipoglucemia sigue siendo la determinación de glucemia venosa y no intersticial, además este último no está disponible en todos los centros y la interpretación de sus datos está aún sujeta a limitaciones, especialmente fuera de los pacientes con diabetes mellitus. La hipoglucemia en estos pacientes puede aparecer tanto en el periodo neonatal como más tardíamente a lo largo de la vida y puede ser transitoria o persistente. Subbarayan y Hussain <sup>(9)</sup> describieron a cuatro pacientes con hipoglucemia persistente al nacer, dos de las cuales eran secundarias a hiperinsulinismo, que es la causa más frecuente como el caso de nuestra paciente, una secundaria a déficit de hormona de crecimiento y en otro paciente no se encontró la causa. El tratamiento recibido en los casos de hiperinsulinismo fue el diazóxido, en un caso se pudo retirar a los 5 años de edad y en el otro todavía lo recibe a la edad de 3 años, a una dosis entre 7-10mg/kg/día, tratamientos más prolongados que en nuestra paciente que se pudo retirar al año de vida. El tercer paciente presentaba hipoglucemia secundaria a déficit de hormona de crecimiento, hay descritos cuatro pacientes previos en la literatura. El paciente sin causa clara de la hipoglucemia se manejó con alimentación continua nocturna y fraccionada diurna a través de gastrostomía. Este último caso tenía mutación en el gen MLL2, lo que sugiere un nuevo mecanismo productor de hipoglucemia en el síndrome de Kabuki diferente del hiperinsulinismo y del déficit de hormona de crecimiento. Tres de los cuatro

pacientes presentaban mutación en el gen MLL2, como ocurrió en nuestra paciente, lo que sugiere que dicho gen puede estar involucrado en la fisiología de la glucosa. Hay un paciente descrito en la literatura con déficit de ACTH como causa de hipoglucemia persistente <sup>(10)</sup>. Lo que está aún por descubrir es cómo la función de activar la transcripción del gen MLL2 puede actuar en la liberación de la insulina pancreática, desencadenando hipoglucemia por hiperinsulinismo. Hay 4 casos más publicados previamente de hipoglucemia por hiperinsulinismo. Referente al déficit de hormona de crecimiento, se han descrito algunos casos en la literatura que han provocado hipoglucemias y que han sido tratados con hormona de crecimiento <sup>(11)</sup>, y uno de disfunción neurosecretora de la hormona de crecimiento que también presentaba diabetes insípida <sup>(12)</sup>. En la serie de 48 pacientes con síndrome de Kabuki de Armstrong et al <sup>(7)</sup>, el retraso de crecimiento aparece en el 35%, en tres había un retraso de la maduración ósea y en dos déficit de hormona de crecimiento. El retraso de crecimiento de estos niños en los primeros años de vida se ve influenciado por el fallo de medro secundario a las dificultades para la alimentación que presentan hasta en un 56%, patrón que puede invertirse cuando llega la pubertad apareciendo obesidad en un 29%. En el estudio KIGS <sup>(13)</sup> y hasta el año 2012 hay registrados 29 niños con síndrome de Kabuki tratados con hormona de crecimiento, ninguno de ellos había nacido pequeño para la edad gestacional. Su talla media antes de iniciar el tratamiento con GH era de -3,55 DS, pasando a -2,58 DS al primer año y a -2,17 DS al final del segundo año. Aunque el tratamiento consiguió mejorar la talla no se llegó a la talla diana en ninguno de ellos. En el caso de nuestra paciente se sospechó, aunque no se dispone de la confirmación genética, de síndrome de hormona de crecimiento biológicamente inactiva como causa de la talla baja postnatal y fue tratada con hormona de crecimiento con buena respuesta. No relacionamos las hipoglucemias con esta patología ya que la resolución de las hipoglucemias ocurrió cuatro años antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. Entre las niñas con síndrome de Kabuki la telarquía precoz (19%) suele ser aislada sin otros signos de impregnación estrogénica. En un 6% de las niñas se observa hipoplasia de los labios genitales. Entre los niños se describe criptorquidia (15%), hipospadias (7%) y micropene (4%) <sup>(7)</sup>. Referente a la malformación de Chiari I asociada a déficit de GH de nuestra paciente y la progresión de su siringomielia, la relación con el tratamiento con GH no está clara. En publicaciones recientes se ha concluido que no hay suficiente evidencia de la eficacia del tratamiento con GH en la mejoría de la siringomielia en pacientes con malformación de Chiari I y déficit de GH. Por otro lado aun no se han podido identificar qué factores serían predictivos de una buena respuesta terapéutica, por lo que las

recomendaciones actuales son seguimiento muy estrecho del desarrollo de síntomas y de pruebas de imagen frecuentes en estos pacientes<sup>(14)</sup>.

## Conclusiones

Es importante conocer el síndrome de Kabuki como causa de hiperinsulinismo neonatal transitorio, y que si se presenta asociado a otras anomalías congénitas nos pueden orientar al diagnóstico y en algunos casos confirmarlo genéticamente. La hipoglucemia por hiperinsulinismo es una causa importante de hipoglucemia en pacientes con síndrome de Kabuki, que responde bien al tratamiento médico. Un diagnóstico precoz y un manejo terapéutico correcto beneficiará a estos pacientes reduciendo las secuelas neurológicas propias de la hipoglucemia, las cuales constituyen una comorbilidad añadida sobre el retraso mental que presentan ya la mayoría de ellos. Y para finalizar, el conocimiento de este síndrome sospechado por los hallazgos clínicos nos permitirá acotar las exploraciones complementarias a realizar y evitar otras innecesarias.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Aguilera S, Botella MP, Ocio I. Síndrome de Kabuki en el diagnóstico diferencial de hipotonía neonatal. *An Pediatr* 2009;70:91-93
2. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet*. 31:565-589, 1988.
3. Clarke L, Hall J. Kabuki make-up syndrome in three caucasian children. *Am J Hum Genet*.47(suppl):A52, 1990.
4. Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*. 2013; Part A 161A:2234-2243.
5. Dentici ML, Di Pede A, Lepri FR, Gnazzo M, Lombardi MH, Auriti C, et al. Kabuki syndrome: clinical and molecular diagnosis in the first year of life. *Arch Dis Child*. 2015 Feb;100(2):158-164.
6. Makrythanasis P, Van Bon BW, Steehouwer M, Rodríguez-Santiago B, Simpson M, Dias P et al. MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study. *Clin Genet*. 2013 Dec;84(6):539-545.
7. Ming JE, Russel KL, McDonald-McGinn DM, Japlan P, Zackai EH. Unusual systemic manifestations in Kabuki syndrome: Hypoglycemia, malabsorption, and autoimmune thrombocytopenia and anemia. *Am J Hum Genet* 2001; 69(suppl):620.
8. Armstrong L, Moneim A, Aleck K, Aughton D, Baumann C. Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet* 2005; 132A:265–272.
9. Subbarayan A, Hussain K. Hypoglycemia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2014 Feb;164A(2):467-471.
10. Ma KH, Chow SN, Yau FT. Isolated adrenocorticotropin deficiency in a child with Kabuki syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18: 607–609.
11. Gabrielli O, Bruni S, Bruschi B, Carloni I, Coppa GV. Kabuki syndrome and growth hormone deficiency: description of a case treated by long-term hormone replacement. *Clin Dysmorphol* 2002;11:71-72.
12. Tawa R, Kaino Y, Ito T, Goto Y, Kida K, Matsuda H. A case of Kabuki make-up syndrome with central diabetes insipidus and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:412-415.
13. Ranke MB, Price DA, Reiter EO. Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007, pp I-XVI (DOI:10.1159/000101493). KIGS Data as of January 2012.
14. Naftel RP, Shane R, Menendez J, Jerry W. Progression of Chiari I malformations while on growth hormone replacement: a report of two cases. *Childs Nerv Syst* 2013;29:2291-2294.

# Posible complicación endocrinológica de la radiocirugía en el tratamiento del hamartoma hipotalámico

## Possible endocrinological complication after hypothalamic hamartoma radiosurgery treatment

Esther González Ruiz de León<sup>1</sup>, María Sanz Fernández<sup>1</sup>, Amparo Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>, Concepción Miranda Herrero<sup>2</sup>, Ana Jimenez de Domingo<sup>2</sup>, María Dolores Rodríguez Arnao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

<sup>2</sup>Servicio de Neuropediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

### Resumen

**Introducción:** Los hamartomas hipotalámicos (HH) se manifiestan mediante crisis gelásticas, pubertad precoz central, alteraciones del comportamiento y/o retraso mental. El hipotiroidismo central (HC) se caracteriza por una deficiente estimulación de la glándula tiroides por la TSH. Se asocia con frecuencia a otros déficit hormonales. **Caso clínico:** Niño de 7 años y 1 mes diagnosticado de hamartoma hipotalámico por crisis gelásticas y trastorno del comportamiento. Tratado con radiocirugía por refractariedad al tratamiento anticonvulsivo un mes antes. Exploración física: Peso 20,5 Kg (-1,02 DE), talla: 115 cm (-1,6 DE). Tanner I. Resto normal. Se realiza perfil hormonal, normal. A los 7 años y 3 meses, presenta disminución aguda de conciencia. En RM cerebral se objetivan cambios secundarios a radionecrosis de HH con edema en estructuras adyacentes, iniciándose tratamiento con dexametasona a 15 mg/m<sup>2</sup>/día. Se objetiva T4L 0,5 ng/dL con TSH 0,86 mUI/L confirmado en 2 determinaciones. Inicia levotiroxina 25 mcg/día por hipotiroidismo central en probable relación con edema tras radiocirugía. Al alta se mantiene levotiroxina y se realiza descenso progresivo de corticoterapia hasta los 8 años y 2 meses, cuando no se objetiva edema en nueva RM, por lo que se suspenden ambos. Actualmente tiene 8 años y 6 meses, permanece impúber y ha recupe-

rado normalidad del eje hipotálamo hipofisario. **Discusión y conclusiones:** En el tratamiento de las crisis epilépticas del HH, la resección quirúrgica presenta numerosas complicaciones. La radiocirugía estereotáctica ofrece resultados similares con menor morbimortalidad. Es excepcional la aparición de HC secundario a edema cerebral tras radiocirugía de HH, como presenta nuestro paciente.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, hamartoma hipotalámico, radiocirugía, edema cerebral

### Abstract

**Introduction:** Hypothalamic hamartomas (HH) are heterotopic grey matter tumours producing epileptic crisis, central precocious puberty, behavioural disorders and/or intellectual disabilities. Central hypothyroidism (CH) presents as deficient thyroid stimulation by TSH and is frequently associated to other hormonal deficiencies. **Clinical report:** We present a 7 years 1 month old boy diagnosed HH presenting as gelastic crisis and behavioural disorders. Gamma Knife radiosurgery was done 1 month before, as epilepsy was refractory to antiepileptic drugs. Physical examination: weight 20.5 Kg (-1.02 SD), height: 115 cm (-1.6 SD), Tanner stage I and normal physical examination. Hormonal profile was normal. At age of 7 years 3 months, he presented acute low consciousness. Radionecrosis of HH and adjacent edema was observed in MRI, and dexamethasone was initiated at 15 mg/m<sup>2</sup>/day. An analysis showed T4L 0.5 ng/dL and TSH 0.86 mUI/L. After confirmation in a second sample levothyroxine 25 mcg/day was initiated for treatment of central hypothyroidism related to oedema after radiosurgery

### Correspondencia:

Esther González Ruiz de León, Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, o'donell, 28009, Madrid, Madrid, España, Tel: 686388220  
E-mail: esthergruizdeleon@gmail.com

procedure. This treatment was continued after hospital discharge, and corticotherapy doses were slowly decreased. At 8 years 2 months, in a new MRI oedema was not observed, and both therapies were discontinued. At present, the patient has 8 years and 6 months, he has not initiated puberty and his hypothalamus-pituitary axis is completely normal. *Discussion and conclusions:* For treating HH epileptic crisis, surgical exeresis is associated to several complications. Stereotactic radiosurgery offers similar results having less morbimortality. CH associated to edema after radiosurgery treatment of HH, as presented in our patient, is exceptional.

**Key Words:** *hypothyroidism, hypothalamic hamartoma, Gamma Knife radiosurgery, brain edema*

## Introducción

Los hamartomas hipotalámicos (HH) son malformaciones compuestas por tejido neural ectópico localizadas en el área hipotalámica. La prevalencia es 1-2 casos por cada 100.000 habitantes<sup>(1,2)</sup>. Las manifestaciones clínicas suelen producirse en la primera década de la vida<sup>(3)</sup>. El síndrome típico consiste en crisis gelásticas, pubertad precoz central, alteraciones del comportamiento y retraso mental<sup>(4)</sup>. El diagnóstico se realiza mediante resonancia magnética cerebral, mostrándose como nódulos isointensos con la sustancia gris cerebral tanto en T1 como en T2<sup>(5)</sup>.

El hipotiroidismo central (HC) tiene una incidencia de 1 por cada 80-120.000, es mucho menos frecuente que el primario. Se produce por alteraciones patogénicas a nivel de hipófisis (secundario) o hipotálamo (terciario). En niños, la radiación craneal previa como tratamiento de tumores cerebrales o hematológicos es, junto con el craneofaringioma, una de las causas más frecuentes<sup>(6)</sup>. Se caracteriza por una deficiente estimulación de la glándula tiroidea por parte de la TSH. El HC se asocia con frecuencia a otros déficit hormonales.

## Caso clínico

Niño de 5 años y 5 meses que consulta en Neuro-pediatría por episodios, durante el sueño, de chupeteo, masticación y mirada fija, sin respuesta a estímulo, con amnesia posterior. En ocasiones asocia revulsión ocular, midriasis, hipertonia o clonismos de miembros superiores. Además está en seguimiento en Centro de Salud Mental de zona por conductas disruptivas e inquietud motora. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. La exploración física incluyendo exploración neurológica es normal. El electroencefalograma (EEG) de vigilia y sueño no muestra hallazgos significativos.

Debido al aumento de estos episodios, a su aparición en vigilia, y al empeoramiento de la conducta, hecho que motiva su expulsión del colegio, se pautan progresivamente distintos fármacos antiepilépticos y neurolépticos: levetiracetam, valproato, risperidona y metilfenidato. A pesar de ello presenta empeoramiento progresivo de la conducta, y comienza con crisis de risa inmotivada (gelásticas). A los 6 años y 5 meses se detecta, en un EEG de vigilia y sueño largo, episodios compatibles con crisis. En el estudio de resonancia magnética (RM) (Figura 1) se objetiva en región hipotalámica una lesión de 1,3x0,8x1 cm en línea media, en suelo del tercer ventrículo, afectando al tuber cinereum y entre los cuerpos mamilares, que característicamente es isointensa y no presenta realce tras la administración de contraste intravenoso, por lo que es diagnosticado de HH.

Ante la refractariedad al tratamiento médico, a los 6 años 10 meses se decide intervención mediante radiocirugía, con técnica Gamma Knife (RGK). Se trata de radiocirugía estereotáctica administrada con Truebam mediante arcos dinámicos sobre el HH (dosis 15 Gy al volumen tumoral de 1 cm<sup>3</sup> y 13 Gy al volumen marginal de 4 cm<sup>3</sup>; dosis máxima 15,8 Gy) que transcurre sin incidencias. Es remitido posteriormente a la consulta de Endocrinología para valoración.

A la exploración física presenta peso 20,5 Kg (-1,02 DE), talla 115 cm (-1,6 DE), superficie corporal 0,8 Kg/m<sup>2</sup>, fenotipo armónico, Tanner I con testes de 2 ml de Prader, cuello libre y resto de exploración normal. Se realiza analítica para valoración del eje hipotálamo hipofisario que muestra: TSH 3,79 mUI/L (0,50 - 4,50), T4 libre 0,6 ng/dL (0,6 - 1,4), ACTH 14,8 ng/L (5,0 - 60,0), IGF-I 146 µg/L (89 - 379), cortisol 19,9 µg/dL (5,0 - 25,0).

A los 7 años 3 meses presenta un episodio agudo de disminución del nivel de conciencia (Glasgow 13) que requiere ingreso en UCI. Se realizan analíticas de sangre y líquido cefaloraquídeo que son normales y un TC craneal urgente (Figura 2) en el que se evidencia una extensa lesión hipodensa de contornos mal definidos que, desde el área hipotálamo-hipofisaria, se extiende superolateralmente hasta alcanzar los núcleos de la base, además de infiltrar el tercer ventrículo y producir una ligera dilatación de los ventrículos laterales e, incluso, infiltrar la protuberancia posteriormente. Se completa el estudio con una resonancia magnética (RM) cerebral (Figura 3) que muestra hallazgos sugestivos de cambios secundarios a radionecrosis de hamartoma hipotalámico conocido, con edema bilateral y simétrico en estructuras adyacentes, incluyendo cápsulas internas y quiasma y cintillas ópticas, sin signos de hidrocefalia. Se inicia tratamiento con dexametasona a 15 mg/m<sup>2</sup>/día.

Figura 1. Resonancia magnética cerebral.

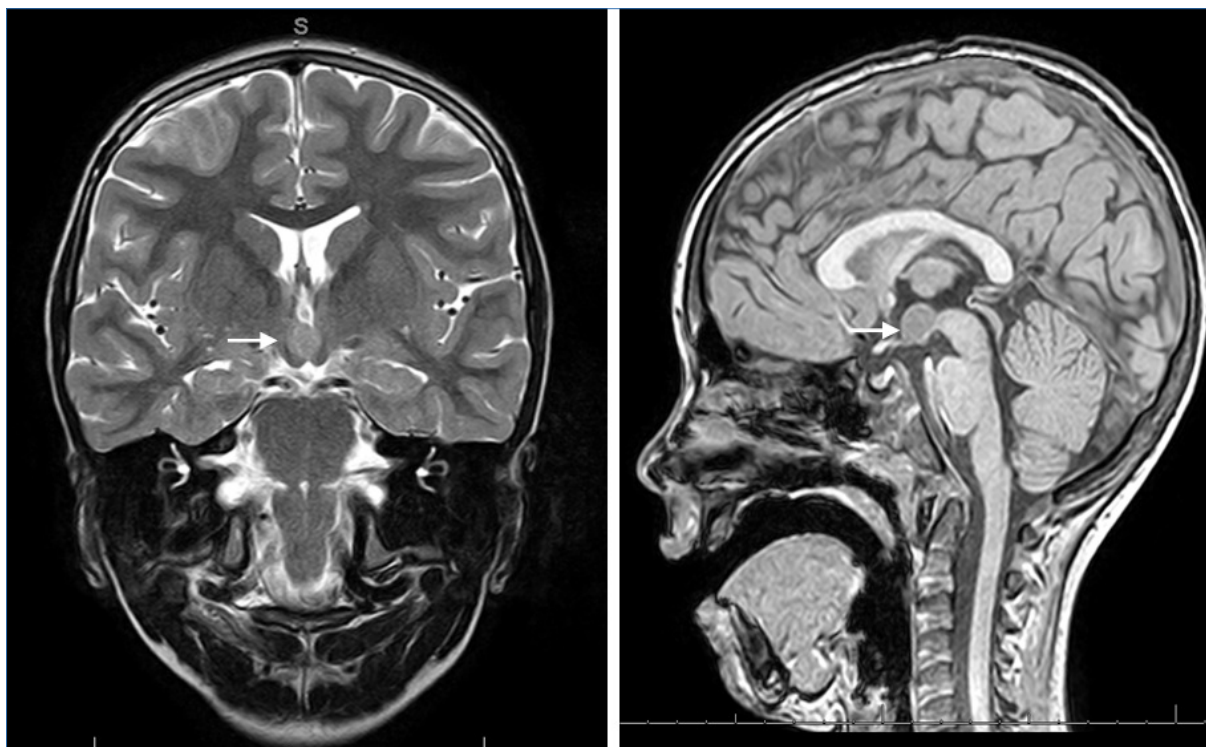


Figura 2. TC craneal urgente.



Durante su ingreso en UCI se evidencia en control analítico previo al inicio de la dexametasona T4L baja (0,5 ng/dL) con TSH inapropiadamente disminuida (0,86 mUI/L) confirmados a las 48 horas (T4L 0,5 ng/dL con TSH 0,49 mUI/L). El paciente permanece asintomático desde el punto de vista endocrinológico. Es diagnosticado de hipotiroidismo central secundario a edema tras radiocirugía de hamartoma hipotalámico. Se inicia tratamiento con levotiroxina 25 mcg/día (1,2 mcg/Kg/día).

El paciente presenta buena evolución clínica, con mejoría progresiva del nivel de conciencia, por lo que es dado de alta a la semana del ingreso con pauta descendente de dexametasona, manteniendo el tratamiento con levotiroxina, además de su tratamiento antiepiléptico.

Durante su seguimiento en consultas externas se realizan controles periódicos de función tiroidea, manteniéndose T4L en rango normal sin precisar cambios de dosis, así como del resto de función hipotálamo-hipofisaria. Se objetiva a los 8 años 2 meses, resolución del edema cerebral en resonancia magnética de control (Figura 4), por lo que se suspende la levotiroxina. En el control analítico a las 6 semanas se mantiene eutiroideo. Se realiza asimismo descenso lento y progresivo de corticoterapia, que se suspende definitivamente 2 semanas después de la levotiroxina. Ha presentado adecuado desarrollo ponderoestatural, permaneciendo im-púber hasta la actualidad (8 años 6 meses).

### Discusión y conclusiones

Los HH son lesiones que presentan nódulos de pequeñas interneuronas gabaérgicas con actividad eléctrica intrínseca. Pueden provocar diferentes tipos de crisis epilépticas (parciales simples, parciales complejas, generalizadas), siendo características las crisis gelásticas: episodios breves, estereotipados y frecuentes (clusters), sin sensación de alegría, sin pérdida o breve alteración del

Figura 3. RM cerebral urgente.

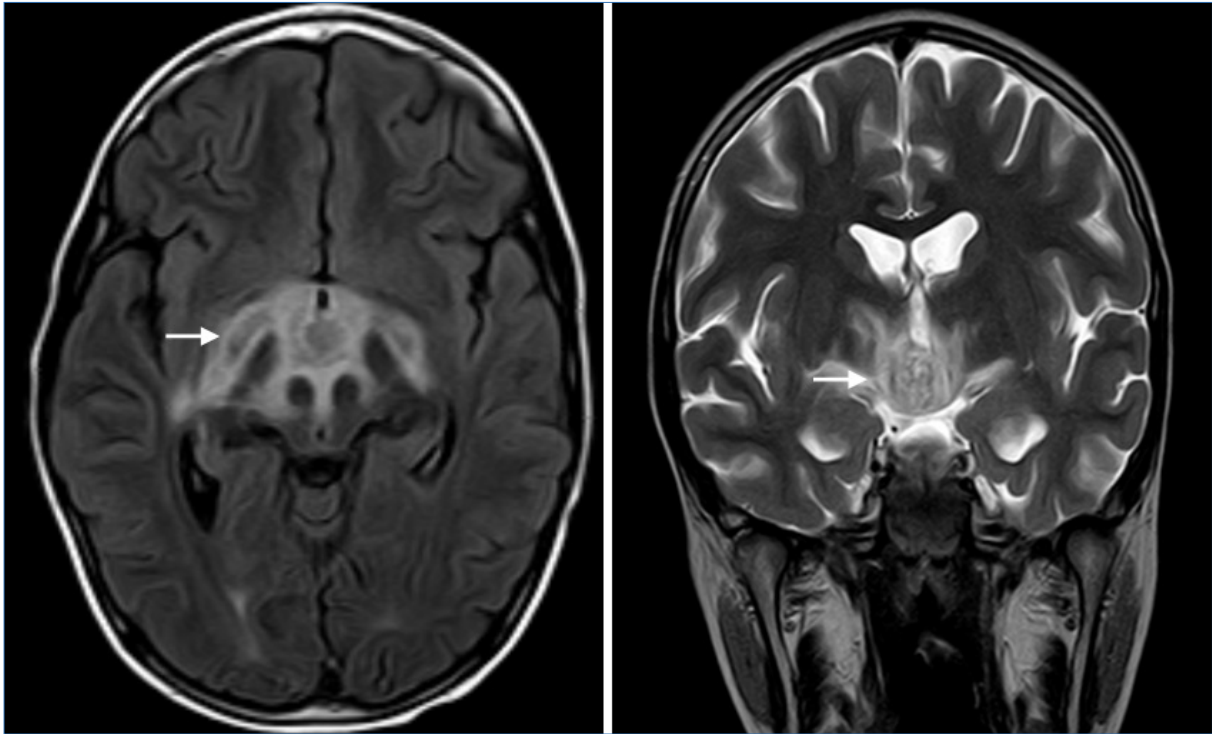
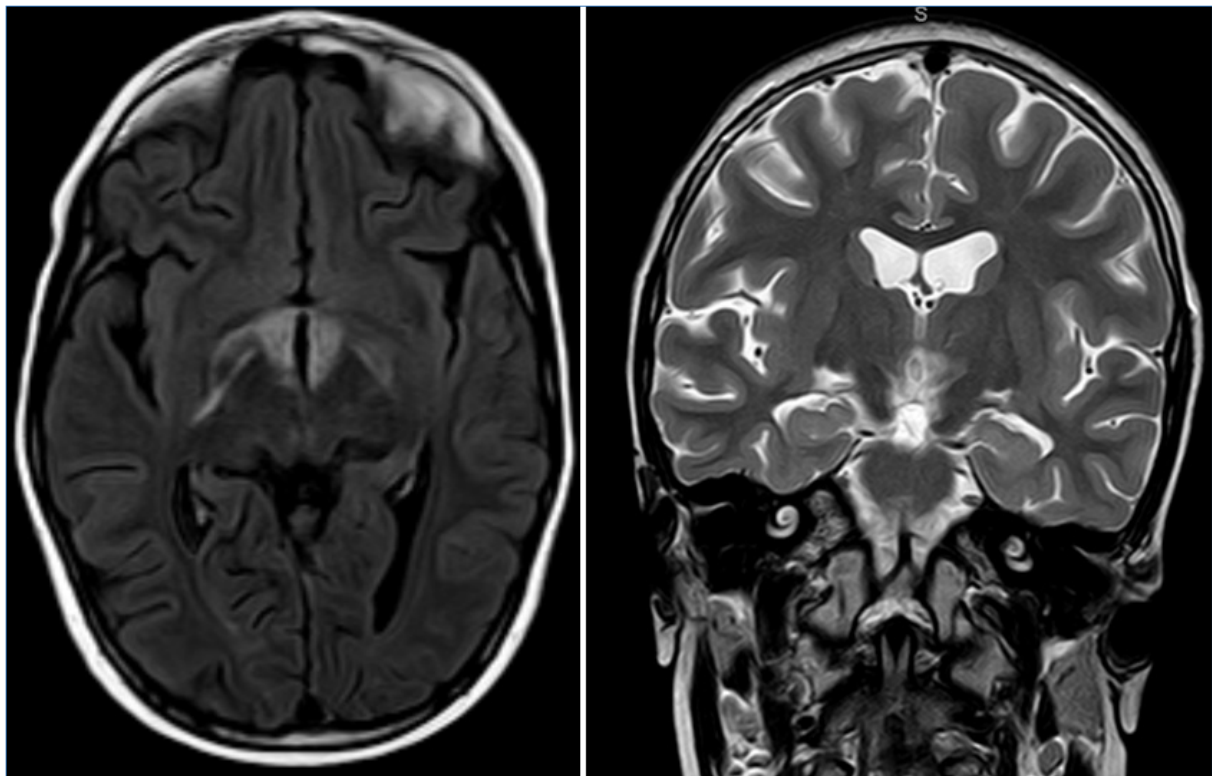


Figura 4. RM de control a los 11 meses del episodio de disminución del nivel de conciencia.



nivel de conciencia. Con frecuencia las crisis son refractarias a los fármacos antiepilépticos<sup>(3,7)</sup>. Otras manifestaciones clínicas resistentes a tratamiento farmacológico son deterioro cognitivo (retraso del lenguaje, dificultades de aprendizaje e incluso en algunos casos encefalopatía) y trastornos de con-

ducta (TDAH, trastorno oposicionista-desafiante, ansiedad, agresividad...).

Los HH también pueden manifestarse como pubertad precoz hasta en un 40% de los casos, debido a la presencia de neuronas liberadoras de GnRH. El

tratamiento con análogos de GnRH, sin embargo, es altamente efectivo.

En el tratamiento de las crisis epilépticas, la resección quirúrgica presenta un alto índice de complicaciones. En los últimos años se han desarrollado técnicas de radiocirugía estereotáctica como la RGK con resultados similares a la cirugía convencional con disminución de la morbimortalidad. La RKG es una técnica de radioterapia externa que permite tratar pequeñas lesiones cerebrales con radiosensibilidad similar al parénquima cerebral normal. Un fino haz de radiación puede alcanzar por completo un HH con una dosis de radiación suficiente como para dañar la lesión sin afectar a estructuras adyacentes sensibles. La mayor desventaja de esta técnica es el período de latencia de 6-18 meses hasta conseguir control de las crisis<sup>(7,8)</sup>, puesto que apenas se han descrito efectos secundarios. En nuestro paciente persisten las crisis tras la radiocirugía, por lo que se mantiene el tratamiento con fármacos antiepilépticos temporalmente<sup>(5)</sup>.

El diagnóstico de HC se realiza al evidenciarse T4L disminuída con valores de TSH anormalmente bajos o normales, como ocurre en nuestro paciente. El objetivo del tratamiento del HC es alcanzar la normofunción tiroidea, teniendo en cuenta que para la optimización de dosis de levotiroxina deben vigilarse, a diferencia del hipotiroidismo primario, únicamente los niveles de T4L, que deben mantenerse en el límite normal superior<sup>(6)</sup>. Sin embargo, en nuestro caso, en el que se sospecha que pueda ser un trastorno transitorio, sí son útiles los niveles de TSH para valoración de la posible recuperación.

En la literatura está bien descrita la relación del HC con la radioterapia intracraneal previa, entendiendo como tal a la radioterapia convencional empleada en el tratamiento de tumores cerebrales o hematológicos<sup>(6,9)</sup>. Esta complicación está descrita años después de la radioterapia, como consecuencia del efecto de la radiación ionizante sobre las células hipotálamicas (y/o hipofisarias), y está relacionado con la dosis de radiación recibida. Sin embargo es excepcional la aparición de HC secundario a edema cerebral tras RKG de HH. En la literatura no se han descrito, de hecho, efectos secundarios clínicos de la RGK en el tratamiento del HH más allá del empeoramiento temporal de la clínica previa en los primeros meses. Por otro lado, el hallazgo de edema cerebral tras RGK de HH es excepcional (no así en el tratamiento de otras patologías), y más aún el hecho de que se asocie a clínica como disminución del nivel de conciencia, como ocurre en nuestro paciente<sup>(5)</sup>. Por tanto, creemos que este puede ser el primer caso comunicado de hipotiroidismo central secundario a edema cerebral como complicación del tratamiento con RGK del HH. En nuestro paciente no se han producido alteraciones de otros

ejes hormonales, pero podrían igualmente producirse en situaciones similares.

En conclusión, cualquier agresión del área hipotálamica, tanto patógena como yatrógena, puede ocasionar HC. Ante un diagnóstico de HH es mandatorio descartar una pubertad precoz central. Además, tras la intervención del mismo mediante RGK, se debe evaluar periódicamente el eje hipotálamo-hipofisario para diagnosticar posibles déficit hormonales secundarios a los efectos de la técnica.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

1. Catli G, Abaci A, Anik A, Güleriyüz H, Özer E, Öcal I et al. A Case of Central Precocious Puberty Due to Concomitant Hypothalamic Hamartoma and Juvenile Pilocytic Astrocytoma. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):183-186.
2. Jimenez de Domingo A, Haro Díaz A, Miranda Herrero C, Sanz Fernandez M, Aguado del Hoyo A. Formas de presentación clínica del hamartoma hipotalámico. *An Pediatr* 2015;83:60-2.
3. Grech R, Looby S, Thornton J, Brennan P. Hypothalamic Hamartoma. *BMJ Case Rep*. Epub 2013 Jul 7.
4. Drees C, Capman K, Prenger E, Baxter L, Maganti R, ReKate H et al. Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open, and Gamma Knife procedures. *J Neurosurg* 2012;117:255-261.
5. Thorington K, Zeiler FA, McDonald PJ. Novel MRI changes after Gamma Knife foy hypothalamic hamartoma in a child. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39: 541-43.
6. Gupta V, Lee M. Central Hypothyroidism. *IJEM* 2011; 15(suppl 2):99-106.
7. O'Connor LM, Curl-Roper T, Reeves N, Kemeny AA, Josan VA. Image-defined resolution following radiosurgery for hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg Pediatrics* 2013; 11:464-468.
8. McGonigal A, Bartolomei F, Gavaret M, Chauvel P, Régis J. Gamma Knife radiosurgery of paracentral epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014;92:346-53.
9. Rose, SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2001;1(12):97-104.

## Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2b: indicaciones de tiroidectomía y disección cervical profiláctica en la infancia

Multiple endocrine neoplasia type 2b (MEN2b) syndrome: indications for prophylactic thyroidectomy and cervical dissection during childhood

Laura Granel Villach<sup>1</sup>, José Manuel Laguna Sastre<sup>1</sup>, Homero Alfredo Beltrán Herrera<sup>1</sup>, Marta Olivares Muñoz<sup>2</sup>, José Luís Salvador Sanchís<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cirugía General. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana, Castellón (España)

<sup>2</sup>Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana, Castellón (España)

### Resumen

**Introducción:** Revisión del manejo quirúrgico del síndrome MEN2b a partir de un caso clínico, diagnosticado y tratado recientemente en nuestro centro. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente varón de 3 años de edad ingresado en el servicio de pediatría de nuestro hospital por presentar oclusión intestinal secundaria a displasia de células ganglionares. Ante los hallazgos clínicos se completó el estudio genético resultando el gen RET positivo, mutación M918T, lo que confirmó el diagnóstico de síndrome MEN2b. Tras detectar niveles elevados de calcitonina se realizó tiroidectomía total profiláctica de inicio que fue completada con vaciamiento ganglionar cervical central en un segundo tiempo quirúrgico. El estudio anatomopatológico informó de microcarcinoma medular multifocal bilateral con ganglios negativos para malignidad. Actualmente mantiene controles endocrinológicos ambulatorios cada 3 meses. **Conclusiones:** Resulta muy importante la sospecha clínica para llevar a cabo un diag-

nóstico y tratamiento adecuados debido a que se trata de una entidad clínica que puede resultar potencialmente mortal.

**Palabras clave:** MEN2b, carcinoma medular tiroides, linfadenectomía profiláctica.

### Resumen

**Introduction:** Review of surgical management of MEN2b syndrome from a clinical case recently diagnosed and treated in our center. **Clinical case:** We report the case of a male patient admitted at 3 years of age in the pediatric ward of our hospital with intestinal obstruction secondary to ganglion cells dysplasia. Given the clinical findings, genetic study was completed resulting in the RET gene being positive for the M918T mutation, which confirmed the diagnosis of MEN2b syndrome. After detecting high levels of calcitonin, prophylactic total thyroidectomy was completed with central cervical lymphadenectomy in a second surgical procedure. Pathologic study reported bilateral multifocal medullary microcarcinoma and node-negative for malignancy. Currently, the patient follows outpatient endocrinological controls every 3 months. **Conclusions:** The clinical suspicion is very important to reach a correct

### Correspondencia:

Laura Granel Villach  
Avda Benicassim s/n, 12004, Castellón de la Plana  
E-mail: laura\_9487@yahoo.es

diagnosis and treatment because it is a clinical entity that can be life threatening.

**Key Words:** *MEN2b, medullary thyroid carcinoma, prophylactic lymphadenectomy*

## Introducción

El síndrome MEN2 (Neoplasia Endocrina Múltiple) es un síndrome hereditario neoplásico caracterizado por el desarrollo de tumores endocrinos o de otros tejidos derivados embriológicamente de la cresta neural. Los tumores más frecuentes en estos síndromes son el carcinoma medular de tiroides con una penetrancia del 100% de los casos y el feocromocitoma con el 50%<sup>(1, 2)</sup>. El síndrome MEN2 incluye a su vez dos subtipos, MEN2a y MEN2b. El síndrome MEN2a, además de las características comunes, presenta en un 20 % de los casos un hiperparatiroidismo, secundario a hiperplasia paratiroidea o, más raramente, a adenomas. Los pacientes con síndrome MEN2b presentan un fenotipo concreto, con hábito corporal marfanoide cada vez más evidente con la edad, así como pequeñas tumoraciones mucosas y neuromas en región orolabial, conjuntivas e incluso intestino<sup>(3)</sup>. El carcinoma medular en este último subtipo se considera particularmente precoz y agresivo. Existe también una forma familiar de carcinoma medular de tiroides en la que no se presentan neoplasias de otra localización<sup>(4)</sup>.

Todas estas variables se asocian a la mutación del protooncogén RET, que se halla localizado en el cromosoma 10, en la región 10q11.2, cerca del centrómero e incluye 21 exones. Codifica el receptor RET, una proteína ubicada en la membrana citoplasmática y con actividad tirosinacinasas.

La expresividad del gen RET es variable, al igual que la penetrancia sobre los distintos tejidos. Más del 95% de los portadores desarrollará un cáncer medular. La variabilidad del fenotipo depende de las mutaciones de RET. La más frecuente afecta codón 634 y suele relacionarse con el síndrome MEN2a clásico, asociado o no liquen cutáneo amiloídico. La aparición de feocromocitoma y de hiperparatiroidismo, es igualmente más frecuente en familias con errores en esta región genética. Menos comunes son las mutaciones en los codones 609, 611, 618, 620 y 804, las cuales coinciden con carcinoma medular de tiroides familiar, aunque en ocasiones también con MEN2a. Mutaciones en los codones 609, 618 y 620 se han identificado en familias con MEN2a asociado a enfermedad de Hirschsprung. Las mutaciones en los codones 768 y 891 son específicas para el carcinoma medular de tiroides familiar, mientras que los causantes del MEN2b son en su mayoría las que afectan al codón 918 y, en ocasiones, a los codones 883 y 9225.

En el presente trabajo se realiza una revisión del manejo quirúrgico del síndrome MEN2b en relación a un caso clínico tratado en nuestro hospital, destacando la importancia del diagnóstico precoz para poder realizar el tratamiento adecuado evitando así el desarrollo de la enfermedad.

## Caso clínico

Varón de 3 años de edad que acudió a urgencias por un cuadro de suboclusión intestinal presentando vómitos y rechazo de la alimentación oral. A la exploración presentaba un abdomen distendido, blando y depresible, sin focalización del dolor a la palpación. Se realizó una radiografía de abdomen, que evidenció asas intestinales distendidas con líquido en su interior sin encontrar causa obstructiva (Figura 1). Bajo la sospecha de oclusión intestinal se sometió a laparotomía media exploradora en la cual no se objetivó causa mecánica de obstrucción, por lo que se practicó apendicetomía con lavado retrógrado y revisión de asas intestinales sin encontrar interrupción del tránsito intestinal en ningún punto. El postoperatorio transcurrió favorablemente, por lo que el paciente fue dado de alta a los 14 días. El estudio anatomopatológico del apéndice evidenció hiperplasia de plexos mientéricos con displasia de células ganglionares (Figura 2).

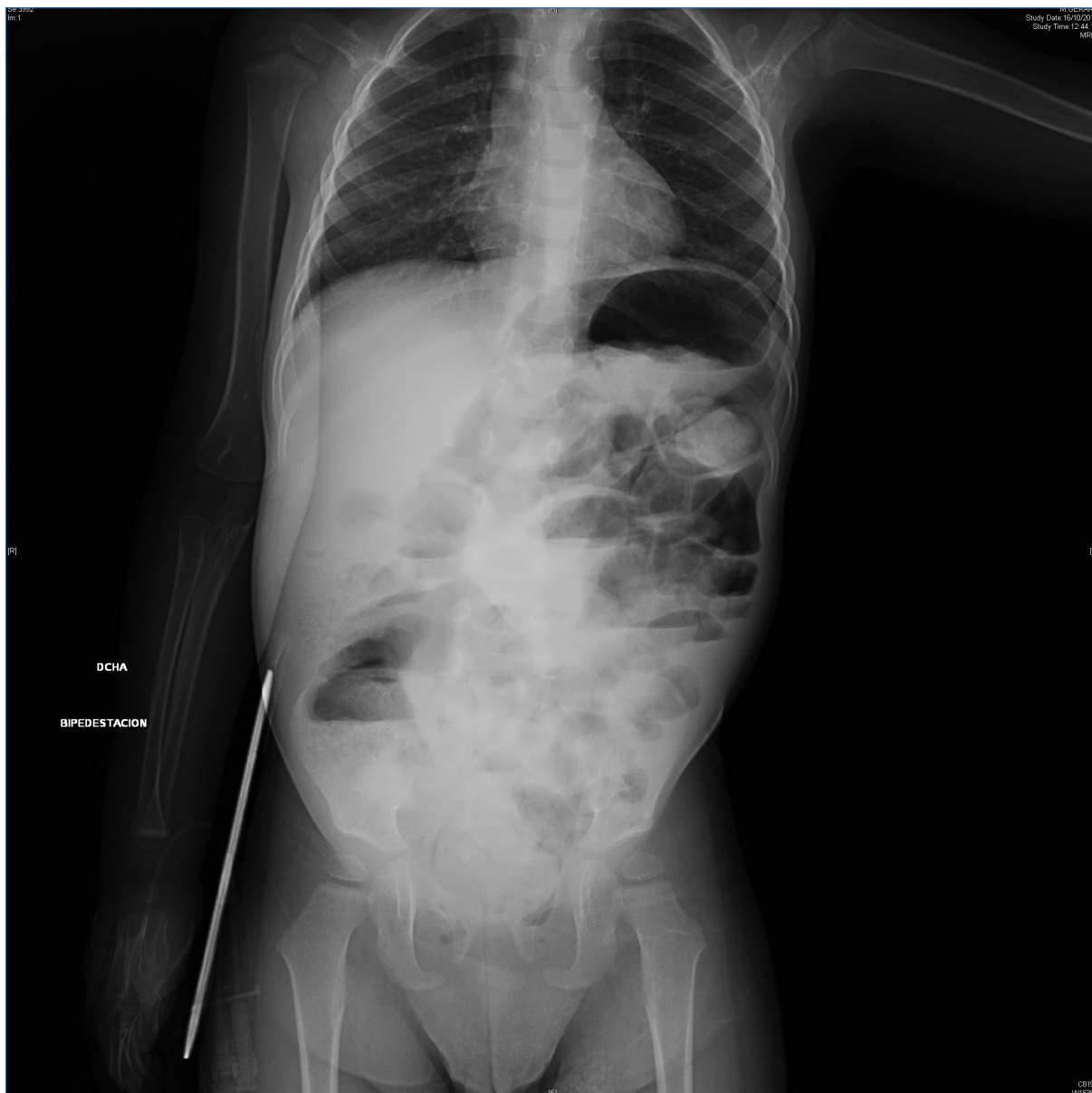
Dicho hallazgo junto a otros signos clínicos apreciados en una exploración física más rigurosa (hábito marfanoide, macroglosia, labios gruesos y prominentes, neuromas mucosos bucales...) llevó a realizar el estudio genético del paciente demostrando la presencia de una mutación en el codón 918 del exón 16 (transición ATG>ACG: metionina a treonina) del protooncogén RET, diagnosticándose de síndrome MEN2b.

En la analítica destacaban cifras de calcitonina de 35 pg/mL, siendo los valores normales de la misma en niños, entre 0,4 y 18,9 pg/mL. Los valores séricos de calcio, parathormona y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de normalidad. La ecografía abdominal y tiroidea, no evidenciaron hallazgos patológicos.

El estudio genético del protooncogén RET en ambos progenitores resultó negativo.

Transcurridos tres meses del diagnóstico se decidió realizar tiroidectomía total sin linfadenectomía, ya que ni en la ecografía cervical preoperatoria ni en la exploración intraoperatoria se objetivaron adenopatías sugestivas de malignidad. El postoperatorio transcurrió sin incidencias siendo alta hospitalaria al quinto día con tratamiento sustitutivo con levotiroxina 37,5 mcg cada 24 horas. El calcio iónico se encontraba en el límite inferior de la normali-

Figura 1. Radiografía abdominal.



dad pautándose 285 mg/ 24 horas de calcio oral para posteriormente mantener pauta de 135 mg/24 horas por normalización del mismo. Los valores séricos de calcitonina preoperatorios apenas se modificaron tras la cirugía.

El informe anatomopatológico describió la presencia de microcarcinoma medular multifocal bilateral de tiroides estadificándose como un pT (m) 1a. En el lóbulo derecho el tumor se localizó en tercio medio con 1,7 mm de diámetro con patrón túbulo-glandular. Mientras que en el lóbulo izquierdo el tumor se localizó en tercio superior con 0,8 mm de diámetro con el mismo patrón glandular. No se observó embolización linfo-vascular, infiltración perineural ni actividad mitótica, con ausencia de necrosis y márgenes libres de tumor (Figuras 3 y 4).

Dados los hallazgos de la anatomía patológica y la persistencia de los niveles altos de calcitonina en controles posteriores, se decidió, tras discusión y decisión por grupo multidisciplinar, realizar linfadenectomía bilateral del grupo VI, timectomía y linfadenectomía bilateral modificada del grupo IV. Tras un ingreso de 7 días, se dio el alta sin complicaciones inmediatas.

La anatomía patológica de los ganglios estudiados evidenció linfadenitis reactiva sin signos de infiltración neoplásica; en el timo se apreciaba hiperplasia linfoide.

Actualmente, el paciente permanece asintomático, con controles regulares cada tres meses, manteniendo niveles de calcitonina en torno a 30-35 pg/

Figura 2. Hiperplasia de plexos mientéricos con displasia de células ganglionares.

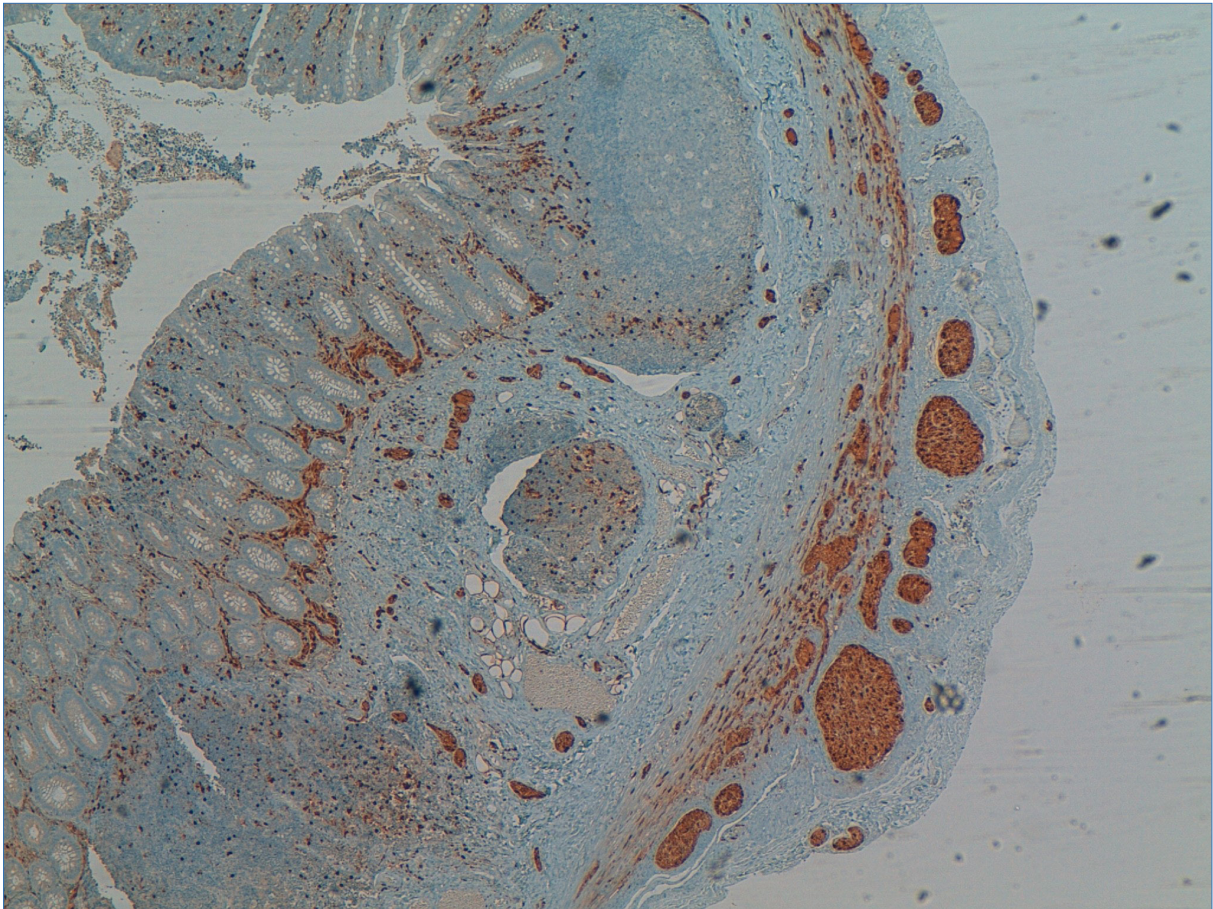
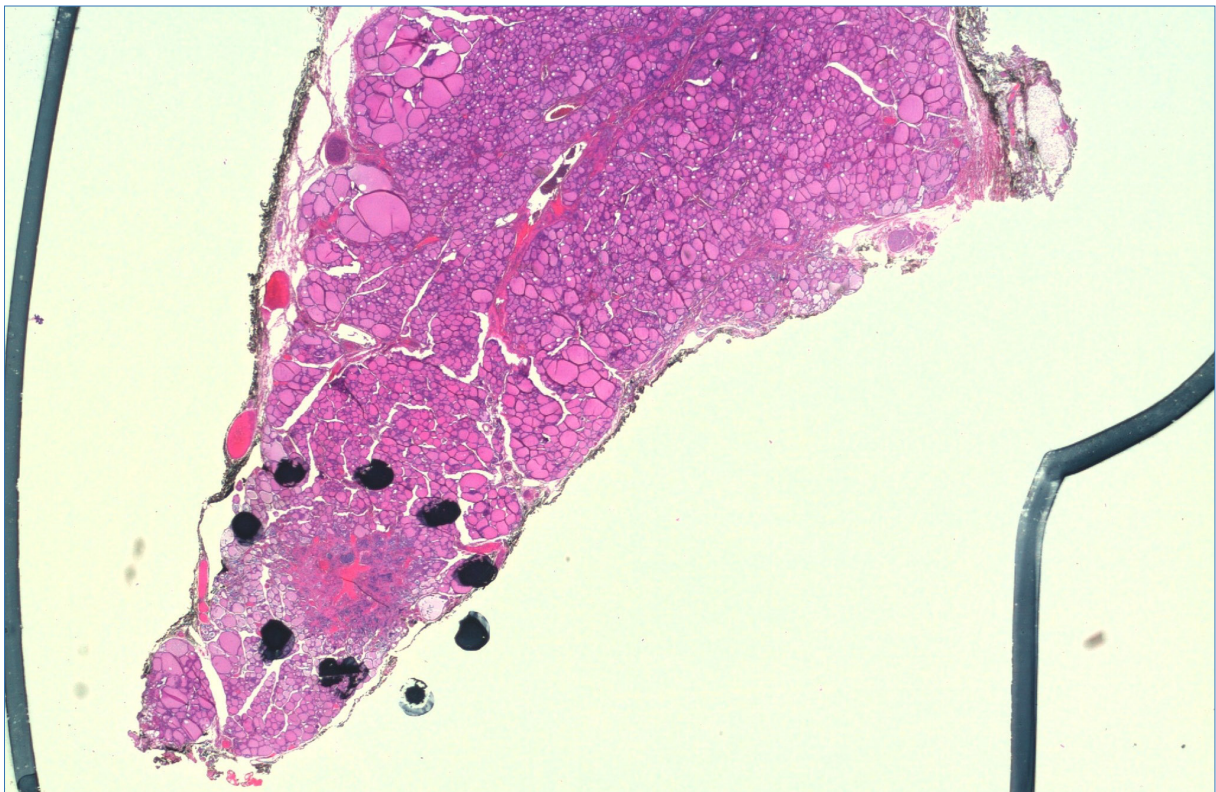
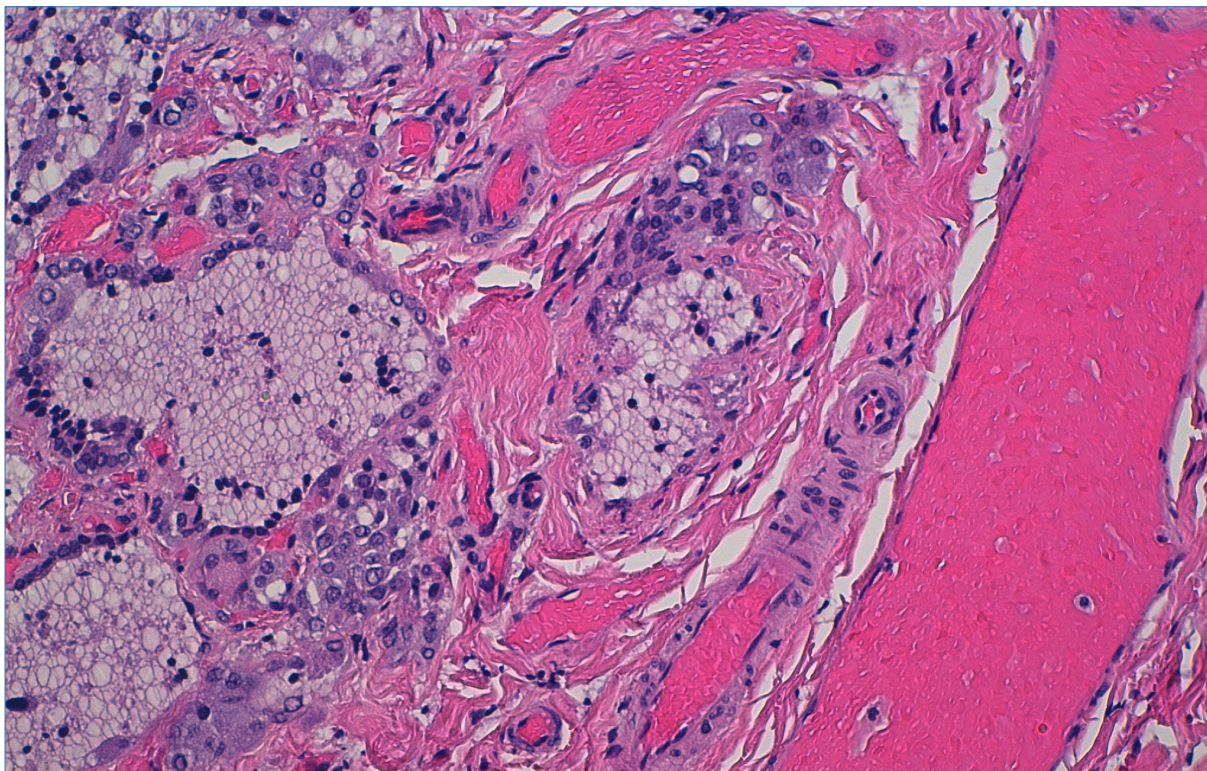


Figura 3. Carcinoma medular en polo superior tiroideo.



**Figura 4.** Carcinoma medular tiroideo constituido por proliferación celular con disposición en forma de nidos y cordones (HE \* 40).



ml, similares a los previos y no modificados tras la cirugía ganglionar.

### Discusión

El síndrome MEN2B es una entidad muy poco frecuente (5 % de los casos de MEN2). Aunque se trata de un síndrome autosómico dominante, en la mayoría de los pacientes, la mutación del protooncogen RET suele presentarse de novo, a diferencia del MEN2a. Este hecho dificulta en gran medida el diagnóstico precoz del síndrome<sup>(6)</sup>. En nuestro caso no existía evidencia de antecedentes familiares y el estudio genético de ambos progenitores fue negativo.

El análisis fenotípico es muy importante en estos casos, ya que se trata de pacientes de muy corta edad en los que apreciar ciertos rasgos clínicos es complejo. Durante el primer año de vida, en el caso de las formas y mutaciones más agresivas, pueden ya aparecer focos de carcinoma medular de tiroides y, por lo tanto, una actuación quirúrgica temprana es fundamental<sup>(7)</sup>. En nuestro caso se diagnosticó a los tres años de edad ya que no había antecedentes familiares y el diagnóstico fue posible gracias a los hallazgos encontrados en el estudio anatómo-patológico apendicular tras la intervención abdominal. El hallazgo de displasia de células ganglionares resultó fundamental para la sospecha diagnóstica de síndrome MEN2b.

El carcinoma medular de tiroides tiene una penetrancia del 100% de los casos en el síndrome MEN 2b y, dentro de los diferentes síndromes MEN, es en el que se presenta de una forma más precoz y agresiva<sup>(8)</sup>.

El protocolo diagnóstico de este síndrome en la infancia, tras la confirmación de la mutación asociada, incluye la determinación de los niveles séricos de calcitonina y CEA y la ultrasonografía glandular y cervical. El despistaje de otras neoplasias endocrinas tales como feocromocitoma no es necesario a edades tempranas ya que su presentación suele acontecer en edades posteriores. En el carcinoma medular, los niveles séricos de calcitonina y CEA suelen estar elevados de forma proporcional a la masa tumoral, siendo la calcitonina un marcador muy sensible y específico y el CEA sensible pero no específico<sup>(9)</sup>. En nuestro caso se registraron niveles elevados de calcitonina 35 pg/ml (normal entre 0,4 y 18,9 pg/mL) mientras que los niveles séricos de calcio, PTH y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de la normalidad. Es necesario mencionar que los niveles séricos normales de calcitonina y CEA no deben condicionar la actitud quirúrgica si la mutación está confirmada, ya que la presencia de la mutación obliga a realizar, al menos, una tiroidectomía. La cirugía con intención profiláctica sólo está indicada en el caso del tiroides dado que el carcinoma medular se presenta de forma constante. No deben plantearse adrenalecto-

mías con intención profiláctica por lo que estas técnicas deben realizarse cuando se diagnostica la enfermedad (feocromocitoma) lo que obliga al control periódico, con determinaciones analíticas y mediante pruebas de imagen, en estos pacientes. En el caso del síndrome MEN 2 b las recomendaciones de la Asociación Americana de tiroides aconsejan la realización de tiroidectomía total antes del año de vida <sup>(10)</sup>.

El tratamiento del carcinoma medular de tiroides es quirúrgico e incluye necesariamente la realización de tiroidectomía y disección cervical central (grupo VI) y selectiva si existe afectación ganglionar de otros grupos ganglionares cervicales. Más controvertida es la realización de disección central profiláctica en niños aunque en algunas series publicadas se recomienda tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar del compartimento central y lateral ante la confirmación de un síndrome MEN 2b <sup>(11)</sup>. Las recomendaciones de la ATA en este sentido aconsejan la realización de tiroidectomía total antes del primer año de vida y disección cervical central profiláctica añadida cuando el diagnóstico se realiza después del primer año de vida, siempre que se asegure la función paratiroidea y la cirugía se realice en un centro experimentado <sup>(12)</sup>. En nuestro caso se realizó tiroidectomía sin linfadenectomía en primera instancia debido a que no existió evidencia radiológica ni quirúrgica sugestiva de malignidad. Posteriormente se completó la linfadenectomía debido a la persistencia de niveles elevados de calcitonina, tras decisión de comité multidisciplinar, a pesar de que los hallazgos anatomo-patológicos confirmaron dos focos tumorales muy pequeños y, desde el punto de vista teórico, con poca capacidad metastásica. Llama la atención, también, el hecho de que tras realización de tiroidectomía los niveles séricos de calcitonina y calcio apenas se alteraron lo que viene a sugerir que la causa de estos niveles alterados no estaba en la enfermedad tiroidea ni en la afectación ganglionar, descartada tras la disección cervical. Debido a los pocos datos disponibles acerca del rango normal de la calcitonina sérica en niños menores de 3 años de edad y la probabilidad de que estos valores puedan ser mayores que en los adultos, se debe tener precaución a la hora de interpretar estos valores en los niños pequeños.

Otra cuestión controvertida es la edad a la que se debe realizar la tiroidectomía y depende de la posición del codón mutado en el gen RET. En los pacientes portadores de la mutación en los codones 883, 918 o 922, parece condicionar una mayor agresividad y el desarrollo de tumores invasivos antes del primer año de vida, por lo que la tiroidectomía profiláctica debería realizarse en los 6 primeros meses de edad según algunos autores o antes del primer año de vida según otros consensos<sup>12</sup>. En

nuestro paciente se encontró la mutación en el codón 918, siendo ésta la mutación que con mayor frecuencia se asocia al síndrome MEN 2b ya que está presente en más de un 95 % de los casos.

Concluimos que el síndrome MEN2b es una entidad muy poco prevalente pero lastrada con una elevada mortalidad si el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico se demoran en el tiempo. Se debe sospechar en todo paciente que presente ganglioneuromatosis orolabiales, conjuntivales o intestinales, especialmente si se asocian a hábito marfanoide. Si están presentes estos hallazgos, debe solicitarse estudio genético del gen RET aunque no existan antecedentes familiares, ya que la mayoría de mutaciones se presentan de novo. Es fundamental la tiroidectomía total profiláctica antes de que se desarrolle el tumor, ya que si se retrasa, la esperanza de vida se limita a los 21 años de edad aproximadamente.

En cuanto a la linfadenectomía acompañante en un primer tiempo quirúrgico, hacen falta más estudios randomizados que demuestren la necesidad de realizarla aunque lo infrecuente de esta entidad dificulta la realización de estos estudios. La disección cervical no debería realizarse de forma innecesaria si tenemos en cuenta lo que puede suponer en un niño una lesión recurrencial o un hipoparatiroidismo persistente. En este momento no existe ninguna prueba diagnóstica que nos permita tener argumentos para apoyar la decisión de realizar una linfadenectomía central o no. En nuestro paciente, a pesar de completar la linfadenectomía en un segundo tiempo, el resultado anatomopatológico del análisis de los ganglios extirpados resultó negativo para malignidad.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

1. Gutiérrez- Pascual L, De La Puente- Arévalo A, Bermúdez- De Castro E, Molina MA, González-Casado I, Gracia- Bouthelier R. Carcinoma medular de tiroides en paciente con MEN 2B. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3 (1):68-71.
2. Raue F, Frank- Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer*. 2010 Sep; 9(3):449-57.
3. Frank- Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jun 30; 322 (1-2): 2-7.

4. Wiesner G and Snow-Bailey K. GeneReviews: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Update Mar 7, 2005.
5. Sanchez C, Martínez P, Sánchez C, Martínez P, Moreno A, Santiago P et al. Un nuevo caso de NEM2B. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52:139-42.
6. Alpera- Lacruz R, Castellanos- Gómez ME, López- García MJ, Ferrando- Valls F, Estañ- Capell M. Síndrome de neoplasia multiple tipo 2B: A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 421-424.
7. Martucciello G, Lerone M, Bricco L, Tonini GP, Lomardi L, Del Rossi CG et al. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2B and RET proto-oncogen. *Italian Journal of Pediatrics* 2012, 38:9.
8. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaven AL, Gharib H, Hay ID, Grant CS et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116: 1017-1023.
9. Vasen HF, van der Feltz M, Raue F, Kruseman AN, Koppeschaar HP, Pieters G, et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type 2B. A study of 18 cases. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1250-1252.
10. Dralle H, Scheumann GFW, Kotzerke J. Surgical management of MEN 2B. Recent results. *Cancer Research* 1992; 125: 167-195.
11. Gómez I Gavara C, Ponce Marco JL, Belda Ibañez T, Boscà Robledo A, Sebastian Pastor C, Navarro Milla R, et al. The optimal age performing surgery on patients with MEN2B syndrome. *Oncology letters* 2011; 2: 929-930.
12. Kloos R.T, Charis Eng Ch., Evans D.B, Francis G.L, Gagel R.F., Gharib H. et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *THYROID* 2009; 19 (6): 565-612

# Hábito marfanoide y megacolon gangliónico como forma de expresión de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2b (men2b)

Marfanoid habitus and ganglionic megacolon as a form of expression of multiple endocrine neoplasia syndrome 2b (men2b)

Santiago Rodríguez Suárez<sup>1</sup>, Jose Salvador García Morillo<sup>1</sup>, Aurora González Estrada<sup>1</sup>, Paula García Ocaña<sup>1</sup>, Marta Pérez Quintana<sup>1</sup>, Victor Manuel Sáñez Montagut<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla, Sevilla (España)

<sup>2</sup>Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla, Sevilla

## Resumen

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2B (MEN2B) es una entidad poco frecuente, que se debe a un trastorno genético autosómico dominante por mutación en el proto-oncogen RET, condicionándole una ganancia funcional, que se caracterizada por la asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y ganglioneuromatosis intestinal debido a una alteración genética en el proto-oncogen RET (10q11.2), siendo la más frecuente la que condiciona una sustitución en posición 918 de metionina por treonina (M918T), otorgándole una ganancia funcional. Se presenta el caso de un paciente varón de 28 años que, habiendo sido diagnosticado y tratado mediante cirugía de megacolon gangliónico en la infancia, acude a nuestra consulta por estreñimiento pertinaz y decaimiento generalizado. Durante la exploración física se detecta un hábito marfanoide, lo que añadido a sus antecedentes de megacolon gangliónico nos pone en la pista de la posibilidad padecer un síndrome de MEN2B. Tras realizar una búsqueda dirigida se llega al diagnóstico de carcinoma medular de tiroides avanzado, feocromocitoma bilateral y se confirma el diagnóstico de MEN2B mediante estudio genético. Se realiza adrenalectomía con fines terapéuticos, siendo la evolución postquirúrgica desfavorable y concurriendo con la muerte del paciente. Se revisa el manejo diagnóstico-terapéutico de la

entidad, centrándose en el cribado y estudio genético, de cara a un diagnóstico precoz, una correcta estratificación del riesgo que matice el manejo del paciente así como la identificación de familiares afectos.

**Palabras clave:** MEN2B; megacolon gangliónico; cáncer medular de tiroides; carcinoma de tiroides familiar; feocromocitoma; hábito marfanoide.

## Abstract

The multiple endocrine neoplasia 2 B (MEN2B) syndrome is a rare entity, due to an autosomal dominant genetic disorder in RET proto-oncogene, with functional gain, which is characterized by an association of medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and intestinal ganglioneuromatosis secondary to a mutation in RET gene (10q11.2), the most frequent being the substitution at 918 position of methionine by threonine (M918T), with a gain of function. We present a patient 28 years-old who after being diagnosed and treated with surgery during childhood of a ganglionic megacolon, consulted our department because he had severe constipation and asthenia. During the physical examination we detected a marfanoid habitus that, added to his personal history of ganglionic megacolon, oriented the possibility of a MEN2B syndrome. After a targeted investigation we reached the diagnosis of advanced medullary thyroid carcinoma, bilateral pheochromocytoma and MEN2B diagnosis was confirmed following a genetic test. An adrenalectomy was performed as a therapeutic target but the surgical procedure was complicated with a peritonitis and the

## Correspondencia:

Santiago Rodríguez Suárez  
santiagorodriguezes@gmail.com

patient died. We review the diagnostic and therapeutic management, specially the screening and genetic studies, aiming at an early diagnosis, a correct risk assessment/stratification for the patient management and affected family members identification.

**Keywords:** *MEN2B, ganglionic megacolon: medullary thyroid cancer; familial medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, marfanoid habitus.*

## Introducción

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2 (MEN2) es un trastorno genético autosómico dominante debido a una mutación en el proto-oncogen RET (10q11.2), que codifica una proteína tirosín kinasa anómala que condiciona una ganancia funcional (aumento de la división y crecimiento celular), con una penetrancia variable de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Engloba 2 subtipos: MEN2A y MEN2B, entendiéndose actualmente el cáncer medular de tiroides familiar como una variante de MEN2A con baja penetrancia para feocromocitoma e hiperparatiroidismo<sup>1</sup>. El síndrome de MEN2B, o síndrome de Williams-Pollock, es una entidad clínica poco frecuente, descrita por primera vez en 1966 por Williams y Pollock<sup>2</sup> que se caracteriza por la asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y ganglioneuromatosis intestinal con megacolon. La mutación más frecuente codifica una sustitución en posición 918 de metionina por treonina (M918T). Actualmente, el cribado y estudio genético está sustituyendo al bioquímico. La existencia de una relación entre el genotipo y el fenotipo nos va a permitir un diagnóstico precoz, una correcta estratificación del riesgo de cara a planificar maniobras curativas y preventivas (especialmente la tiroidectomía profiláctica) e identificar a familiares afectos. Se presenta el caso de un paciente con síndrome de MEN2B diagnosticado y tratado en nuestro centro, cuya primera manifestación fue estreñimiento en relación con un megacolon gangliónico.

## Caso clínico

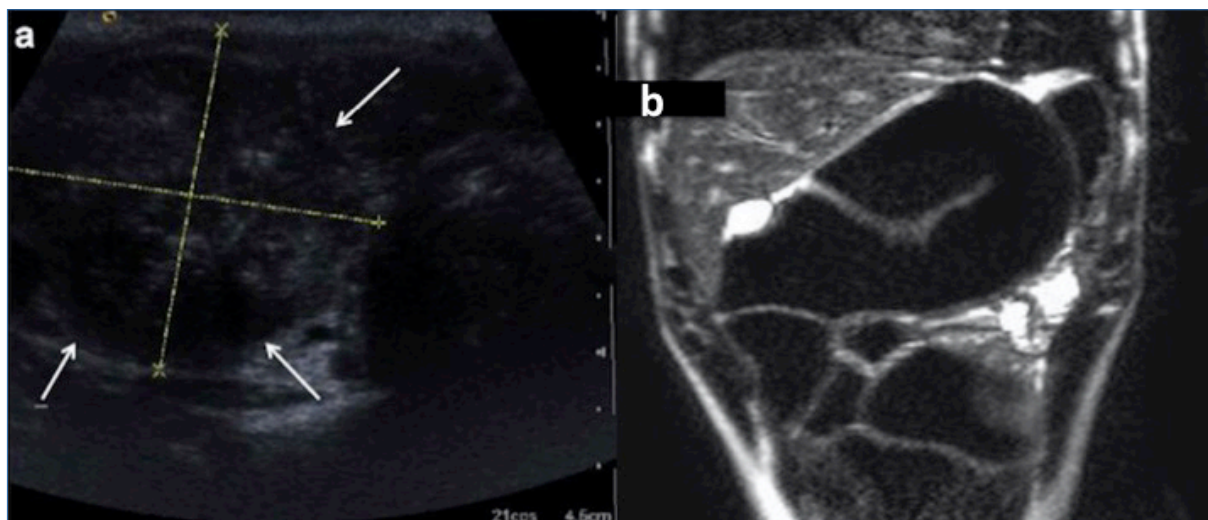
Se trata de un varón de 28 años derivado al Servicio de Medicina Interna por hábito marfanoide y estreñimiento. Entre sus antecedentes personales destacaba que el paciente había sido sometido a colectomía subtotal a la edad de 6 meses debido a un megacolon gangliónico (diagnóstico radiológico e histológico). Desde entonces, venía presentando alternancia de estreñimiento y diarrea crónica. La exploración física revelaba un hábito marfanoide con implantación baja de los pabellones auriculares, aracnodactilia, aumento de longitud de brazos y piernas (longitud de los brazos extendidos), pectum

excavatum, neurofibromas mucosos múltiples en lengua y labios, aumento tiroideo a expensas del lóbulo derecho, presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca 80 s.p.m. y abdomen distendido y timpánico. Ante la existencia de megacolon por ganglioneuromatosis intestinal y hábito marfanoide se sospechó la existencia de un síndrome de MEN2B, solicitándose estudio genético (mutación del gen RET), bioquímico y radiológico (inicialmente determinación de calcitonina, catecolaminas en orina y ecografía tiroidea y, posteriormente TAC y gammagrafía). En los hallazgos de laboratorio destacaba: AST 249 IU/L (10-37 IU/L), ALT 69 IU/L (10-40 IU/L), calcitonina 3740 pg/mL (8,4-18 pg/mL), metanefrinas 9,1 nmol/mgCr (0-0,90 nmol/mgCr), serotonina 1,40 nmol/mgCr (0-0,80 nmol/mgCr) y ácido vanilil-mandélico (AVM) en orina de 24 de 36 mg (< 8mg/24 h). La TC de tórax, abdomen y pelvis mostró un lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño con microcalcificaciones, aumento de la glándula suprarrenal derecha y una significativa distensión del colon o megacolon (Figura 1b). En la colonoscopia se apreciaron divertículos, megacolon proximal a la unión recto-sigmoidea, sin hallazgo anómalo en la biopsia. Una ecografía tiroidea mostró una lesión focal hipoecogénica en lóbulo tiroideo derecho de 3.5 x 3 x 5.5 cm sugestiva de carcinoma medular (Figura 1a). La gammagrafía con I-131 metayodobenzilguanidina mostró un aumento focal con captación patológica de ambas glándulas suprarrenales con un predominio focal de la concentración a nivel de la glándula suprarrenal izquierda (Figura 2), que junto con los resultados de metanefrinas en orina permitió el diagnóstico de feocromocitoma. Ante este fenotipo clínico, aún en ausencia de los resultados en este momento del estudio del gen RET, la posibilidad de un síndrome de MEN2B era muy alta. Se programó para cirugía, en primer tiempo quirúrgico el feocromocitoma y posteriormente el cáncer medular de tiroides. Tras el bloqueo farmacológico alfa y beta el paciente fue sometido a adrenalectomía bilateral laparoscópica. La evolución postquirúrgica fue desfavorable y el paciente falleció en el día undécimo tras la cirugía debido a un fracaso multiorgánico secundario a shock séptico por peritonitis postquirúrgica. El estudio genético confirmó posteriormente la presencia de una mutación en RET (M918T) en relación con un síndrome MEN2B. Los estudios realizados posteriormente a sus padres fueron negativos, tratándose por lo tanto de una mutación "de novo".

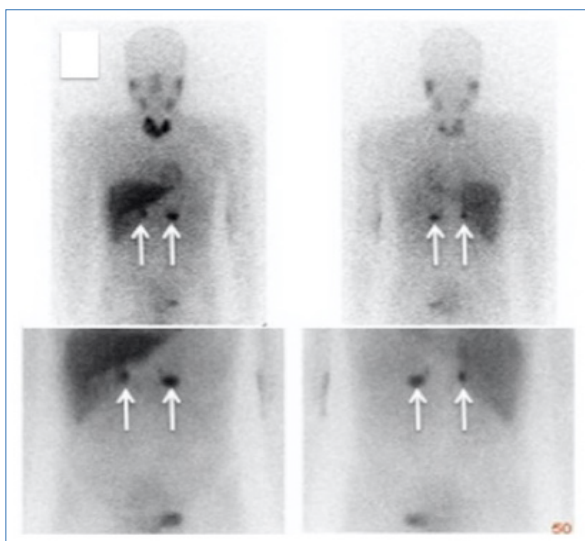
## Discusión

El síndrome de MEN2 es un trastorno genético autosómico dominante con alta penetrancia debido a una mutación en el proto-oncogen RET (10q11.2) que codifica una proteína tirosín kinasa anómala. Se produce cambio estructural de su dominio intracelu-

**Figura 1.** 1a. Ecografía de tiroides mostrando un carcinoma medular en el lóbulo tiroideo derecho (flecha). 1b. corte coronal de TC con megacolon.



**Figura 2.** Gammagrafía con metayodobencilguanidina mostrando una captación patológica focal en la zona adrenal izquierda y epigástrica derecha en relación con tumor adrenal (flechas).



lar TK2 que le dota de una ganancia funcional (aumento de la división y crecimiento celular) en los lugares donde ésta se expresa (células parafoliculares tiroideas, paratiroides, cromafines de la médula adrenal y de los plexos autonómicos intestinales). Difiere de la enfermedad de Hirschprung, en la que la mutación supone una pérdida funcional o agangliosis. Su prevalencia global se estima en 1/35.000, de los cuales la variante MEN2B es la más rara (5%).

Los hallazgos clínicos más característicos son neuromas mucosos en lengua y labios con engrosamiento labial (100%), ganglioneuromas intestinales que se expresan como megacolon gangliónico y estreñimiento crónico (100%), carcinoma medular de tiroides (90%; principal causa de muerte en es-

tos pacientes), hábito marfanoide (65-75%) y feocromocitoma (45-50%).

Aunque puede afectar a los codones 883 o al 804, hasta en el 95% de las ocasiones se traduce en una sustitución en posición 918 de metionina por treonina<sup>3</sup>, que en la mitad de los casos se produce "de novo", tal y como sucede en nuestro paciente<sup>4</sup>. Gracias a la existencia de una correlación entre genotipo y fenotipo esto permite clasificar la mutación que porta el paciente en riesgo muy alto, alto, medio o bajo en virtud del riesgo potencial de metástasis asociado a la misma y adaptar el tiempo de la tiroidectomía profiláctica en base a ello<sup>5</sup>. Así, el caso que se presenta corresponde a una mutación perteneciente al grupo de riesgo muy alto y por lo tanto se recomienda la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar cervical profiláctica en el primer año de vida una vez descartada la existencia de feocromocitoma que pudiera complicar la cirugía y seguimiento posterior con determinación de calcitonina plasmática cada 6 meses y metanefrinas en orina anuales a partir del quinto año de vida. En caso de existencia de feocromocitoma se recomienda adrenalectomía unilateral posponiendo la extirpación de la remanente si en el seguimiento se evidencia afectación neoplásica contralateral como sucede en un tercio de los pacientes<sup>6</sup>, reservando la bilateral en caso de feocromocitoma bilateral.

Aunque a día de hoy el estudio genético ha desplazado al cribado bioquímico para el diagnóstico, la calcitonina continúa siendo un marcador tumoral excelente para CMT debido a su correlación positiva con la clínica y su elevación temprana. Unos niveles plasmáticos basales mayores a 100 pg/ml, como sucede en nuestro paciente, indican invasión nodular prácticamente de forma constante y se asocia a CMT macroscópico en el 50% de los casos<sup>7</sup>. En

caso de duda es útil su determinación tras estimulación con pentagastrina que está aumentada si hay enfermedad de las células parafoliculares hasta el 92%<sup>8</sup>, permitiendo detección en fases preclínicas. Es importante la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas aun en ausencia de semiología adrenérgica o de hipertensión arterial ya que, al igual que sucede en nuestro caso, hasta dos tercios de los pacientes no presentan hipertensión al diagnóstico<sup>9</sup>.

El diagnóstico del síndrome de MEN2B es frecuentemente tardío, especialmente cuando no existe una historia familiar. Ya en estudios previos se describe que el 93% de los pacientes con MEN2B tenían síntomas gastrointestinales hasta 24 años antes del diagnóstico<sup>10</sup>. Si a ello le añadimos que el CMT puede desarrollarse en el primer año de vida<sup>11</sup>, metastatizar antes del tercero, o lo que es lo mismo, que su curso es más temprano y agresivo que en el síndrome de MEN2A o el carcinoma medular de tiroides familiar<sup>12</sup>, concluimos que es de vital importancia pensar en esta entidad ante la presencia de estreñimiento por megacolon gangliónico y fenotipo característico en la edad pediátrica para lograr un diagnóstico precoz, estratificar el riesgo de cara a adoptar actitudes curativas y preventivas (especialmente la tiroidectomía profiláctica) e identificar familiares afectos.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

- Lodish M. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Front Horm Res*. 2013;41:16-29.
- Williams ED, Pollock DJ. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol*. 1966 Jan;91(1):71-80.
- Clayman GL and El-Baradie TS. Medullary thyroid cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2003; 36(1), 91-105.
- Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, Clark R, Lacroix A, Wells SA Jr et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Hum Genet*. 1994 Dec;55(6):1076-82.
- Machens A, Ukat J, Brauckhoff M, Gimme O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257 50-59.
- Evans DB, Lee JE, Merrell RC, Hickey RC. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2. Appropriate management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:167-176.
- Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolx B et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery* 2003; 134 1029-1036.
- Heizmann O, Haecker FM, Zumsteg U, Müller B, Oberholzer M, Oertli D. Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *European Journal of Surgical Oncology*. 2006;32(1):98-102
- Pomares FJ, Cañas R, Rodríguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:195.
- Cohen MS, Phay JE, Albinson C, DeBenedetti MK, Skinner MA, Lairmore TC et al. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg*. 2002; 235:648-54.
- Sanso GE, Domene HM, Garcia R, Pusiol E, De M, Roque M, Ring A et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in MEN type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2005; 94: 323-330.
- Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31: 177-182.