

Material y Métodos:

Se recogen 115 pacientes (5-17 años) con DM1 en tratamiento con insulino-terapia intensiva. Se determinan: peso, talla, IMC (según valores de referencia de Hernández, 1988), perímetro abdominal (PA) (según valores de McCarthy, 2001) y de cadera, dosis de insulina (en UI/kg y UI/m²), hemoglobina glicosilada (HbA1c) (según el DCCT), tensión arterial y perfil lipoproteico. Se realiza análisis estadístico descriptivo e inferencial utilizando el programa SPSS.

Resultados:

Se observa una prevalencia de sobrepeso del 28,69% y de obesidad del 18,26%, con un predominio entre las mujeres. Existen diferencias significativas en la TEDG entre el grupo de mayores de 11 años con obesidad y el resto. Se observa una dosis mayor de insulina en aquellos con sobrepeso-obesidad respecto al resto, siendo significativa cuando se mide en UI/m²/día. En los obesos se encuentran valores significativamente más elevados de LDL-colesterol y más bajos de HDL-colesterol. No se aprecia correlación entre el PA y los marcadores de IR citados.

Conclusiones:

La TEDG en mayores de 11 años (edad puberal mayoritariamente) con obesidad y DM1 parece ser un marcador de IR. La cuantificación de las necesidades de insulina en UI/m²/día podría ser un marcador de IR más sensible que cuando se hace en UI/kg/día. En pacientes con obesidad y DM1 se identifica un perfil lipoproteico de mayor riesgo cardiovascular.

Miscelánea

O3/d3-021

LESIONES DEL ÁREA SELAR EN PEDIATRÍA.

E. García García, A. Méndez Santos, M. Correa Vela.

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospitales "Virgen del Rocío", Sevilla.

Introducción:

Las lesiones del área selar (hipotálamo-hipofisaria-quiásmática) son infrecuentes en las edades pediátricas y muy heterogéneas en su naturaleza y forma de presentación clínica. No todas requieren un tratamiento quirúrgico ni oncológico y en ocasiones las resuelve el endocrinólogo.

Objetivos:

Describir las formas de presentación de las lesiones selares en niños y adolescentes, su naturaleza, la presencia de alteraciones endocrinológicas y el tratamiento hormonal.

Sujetos y Métodos:

Revisión de las historias clínicas de los pacientes menores de 14 años atendidos en una consulta de endocrinología pediátrica por la presencia de una masa selar.

Resultados:

33 pacientes (21 mujeres) de 7 meses a 13 años de edad al diagnóstico. Se conoce la naturaleza de la lesión en 29 casos: 9 gliomas ópticos, 9 tumores germinales, 4 prolactinomas, 3 craneofaringiomas, 2 histiocitosis, 1 hiperplasia hipofisaria y 1 teratoma maligno. El motivo de consulta fueron alteraciones neurológicas y/o visuales en 19 casos y endocrinológicas en 9 casos (5 diabetes insípida, 2 galactorrea, 1 hipoprecimiento, 1 pubertad precoz). Se diagnosticaron de forma incidental por neuroimagen 5. Hay que destacar que en 7 casos que consultaron por clínica neurológica, a la anamnesis dirigida referían clara clínica endocrinológica de larga evolución (polidipsia/poliuria abundante desde 1 a 5 años previos). Todos los tumores germinales y 2 de los craneofaringiomas presentaban al diagnóstico panhipopituitarismo. 4 casos se han tratado eficazmente por endocrinología (3 prolactinomas con agonistas dopaminérgicos y 1 hiperplasia hipofisaria con tiroxina).

Conclusiones:

El estudio endocrinológico es imprescindible ante la presencia de una masa selar. El endocrinólogo puede tratar y resolver algunas de estas lesiones. El pediatra debe reconocer los síntomas de endocrinopatía para el diagnóstico precoz. La diabetes insípida es una enfermedad poco conocida.

O3/d3-022

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN AL SUPERVIVIENTE DE CÁNCER INFANTIL.

P. Casano Sancho ⁽¹⁾, F. Carvallo Aita ⁽¹⁾, S. Rives ⁽¹⁾, R. Berrueco ⁽²⁾, A. Paradera, O. Cruz ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, ⁽²⁾ Servicio de Hematología, ⁽³⁾ Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

La mejoría en el tratamiento del cáncer infantil ha supuesto que 1/800 adultos jóvenes será un superviviente de la enfermedad. Entre las secuelas, las endocrinológicas son las más frecuentes. Se ha descrito que los supervivientes tienen un riesgo de alteraciones endocrinológicas superior a la población general [RR 7.5 (95% CI,6.4-8.9)].

Sujetos y Métodos:

Estudio prospectivo desde Feb 2006 hasta Dic 2010 en pacientes < 25 años con antecedente de

cáncer que han finalizado tratamiento con quimioterapia, radioterapia y /o TPH (trasplante de precursores hematopoyéticos) hace más de 1 año. Se realiza evaluación clínica: crecimiento, pubertad, sintomatología sugestiva de hipopituitarismo y analítica según el tipo de tumor/ tratamiento recibido y recomendaciones de COG LTFUG (*Children's Oncology Group Long-Term Follow Up Guidelines for Survivors of Childhood*).

Resultados:

Se evalúa a un total de 194 pacientes con edad actual 10 años \pm 6.8 (rango 2-22). El tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento: 5.2 años (rango 1-12). El 63 % de nuestra serie de pacientes tiene alteraciones endocrinológicas que requieren seguimiento. Las secuelas endocrinológicas se clasifican en seis grupos según los tratamientos recibidos. Los ejes más afectados son: el gonadal (25 pacientes de los 84 que actualmente están en edad puberal) y el tiroideo (8 %), seguidos por el somatotrofo (4,6%). El 7% de pacientes tiene sobrepeso u obesidad, siendo más frecuente entre los pacientes con leucemia. El 75% de los que se tratan con TPH y 93% con RT abdominal presentan algún grado de disfunción gonadal. Se ha realizado preservación de fertilidad en 10 pacientes (criopreservación de tejido ovárico/semén).

Conclusión:

1. Los niños y adolescentes supervivientes de un cáncer infantil tienen una alta prevalencia de patología endocrinológica. 2. Los déficit hormonales más frecuentes son el gonadal, tiroideo y somatotrofo, al igual que en otras series publicadas. 3. En los pacientes que recibirán TPH o RT de pelvis se debe valorar la preservación de la fertilidad. 4. Dada la alta prevalencia de alteraciones endocrinas se recomienda el control protocolizado de estos pacientes por el endocrinólogo como parte del equipo multidisciplinar que realiza el seguimiento de secuelas a largo plazo.

O3/d3-023

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL SÍNDROME DE NOONAN: APORTACIONES TRAS 820 PACIENTES ANALIZADOS EN POBLACIÓN ESPAÑOLA.

J.L. Santomé Collazo, A. Carcavilla Urqui⁽²⁾, A. Sánchez Muñoz⁽¹⁾, L. Valiente López⁽¹⁾, A. Simón Zárate⁽¹⁾, B. Ezquieta Zubizaray⁽¹⁾.

⁽¹⁾Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁽²⁾Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, ⁽³⁾Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Introducción y Objetivos:

El diagnóstico molecular del síndrome de Noonan ha sido posible tras el hallazgo de mutaciones autosó-

mico-dominantes en diferentes genes de la vía RAS/MAPK, que lo relacionan con otras entidades alélicas con clínica semejante. La contribución de estos genes es variable y se han descrito ciertas asociaciones genotipo-fenotipo. Son enfermedades clínica/genéticamente heterogéneas, cuya sospecha diagnóstica está lastrada por la escasez de signos clínicos objetivos y/o marcadores bioquímicos. El objetivo del estudio es determinar la tasa de caracterización molecular; valorar el potencial rendimiento de un sistema de cribado de mutaciones; identificar marcadores bioquímicos mediante análisis de expresión génica relativa.

Materiales y Métodos:

820 Pacientes del ámbito nacional (664 índices). Secuenciación bidireccional de exones recurrentes de los genes PTPN11, SOS1, RAF1, BRAF, KRAS y HRAS. Cribado genotípico por *High Resolution Melting* (HRM) en plataforma *LightScanner* (PTPN11, SOS1, RAF1, BRAF; 21 exones; 67 variantes). Análisis de expresión relativa de los genes PTPN11, SOS1, RAF1, MEK1 y NF1, mediante qRT-PCR (14 controles, 65 pacientes).

Resultados:

El rendimiento diagnóstico acumulado (exones positivos/ total exones) fue del 63%. Para PTPN11, es del 30% y asciende al 40,25% \pm 4,93% en pacientes con fenotipo aportado y secuenciación completa (40-50% según bibliografía). Un 91,42% \pm 5% de los pacientes PTPN11+ con datos clínicos tenían cardiopatía confirmada. Tras estratificación fenotípica (25,9% de solicitudes con datos clínicos ausentes/insuficientes), el rendimiento de los demás genes fue: SOS1=14%; RAF1=7%; BRAF=11%; KRAS=0%; HRAS=0%. El cribado por HRM fue capaz de clasificar correctamente controles y variantes de los exones testados. Los estudios de expresión han permitido detectar una sobreactivación de la vía RAS/MAPK en pacientes con genotipo positivo o clínica sugestiva, mientras que fue normal en pacientes con fenotipo poco compatible o individuos sanos.

Conclusiones:

La tasa de caracterización del gen PTPN11 es similar a la publicada y se relaciona positivamente con la presencia de cardiopatía. SOS1 se consolida como segundo gen más prevalente. RAF1 tiene una fuerte asociación con la miocardiopatía hipertrófica. BRAF tiene un alto impacto en el síndrome cardiorafiofaciocutáneo. El cribado por HRM ha detectado todas las variantes ensayadas. Los perfiles normales de expresión sugieren una baja probabilidad de mutaciones en esta vía.

O3/d3-024

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN 105 PACIENTES CON SÍNDROMES NEUROCARDIOFACIOCUTÁNEOS CON MUTACIONES EN PTPN11, SOS1, RAF1 Y BRAF.

A. Carcavilla Urquí⁽¹⁾, L. Santomé Collazo^(2, 3), L. Ricci Tovar⁽²⁾, P. Lapunzina Badía^(4,5), S. García Miñaur^(4,5), E. Guillén-Navarro⁽⁶⁾, J.P. López-Siguero⁽⁷⁾, J. Sánchez del Pozo⁽⁸⁾, M. Alonso Blanco⁽⁹⁾, T. Vendrell Bayona⁽¹⁰⁾, A. Pérez Aytés⁽¹¹⁾, JM. Bellón Cano^(2, 3), B Ezquieta Zubizaray^(2, 4).

⁽¹⁾ H. Virgen de la Salud. Toledo, ⁽²⁾ H. Gregorio Marañón. Madrid, ⁽³⁾ Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, ⁽⁴⁾ INGEMM. H. La Paz. Madrid, ⁽⁵⁾ CIBERER, ISCIII, ⁽⁶⁾ H. Virgen de Arrixaca. Murcia, ⁽⁷⁾ H. Carlos Haya. Málaga, ⁽⁸⁾ H. Doce de Octubre. Madrid, ⁽⁹⁾ H. Ramón y Cajal. Madrid. ⁽¹⁰⁾ H. Vall d'Hebron. Barcelona, ⁽¹¹⁾ H. La Fé, Valencia.

Introducción:

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones en los genes de la vía de señalización intracelular RAS-MAPK. Otras entidades solapantes como el síndrome de Leopard (SL) y el cardiocardiocutáneo (CFC) han sido relacionadas con mutaciones en la misma vía de señalización.

Objetivo:

Caracterización fenotípica de una serie de 105 pacientes con mutación demostrada en los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y BRAF, y correlación genotipo-fenotipo.

Personas y Métodos:

Para el estudio genético se procedió a secuenciación bidireccional de PTPN11 y los exones más recurrentes de SOS1, RAF1 y BRAF tras estratificación fenotípica de los casos con fenotipo aportado. Se obtuvieron datos fenotípicos de los pacientes utilizando una base de datos diseñada expresamente para este propósito. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS 18.0.

Resultados:

Se correlacionaron datos de 90 pacientes con SN, 11 con SL y 4 con CFC. No se encontraron diferencias significativas por sexos en ninguno de los genes analizados. El gen mutado más frecuentemente en SN fue PTPN11 (81%) seguido de SOS1 y RAF1 (13 y 6% respectivamente). En SL el gen más frecuente fue PTPN11 seguido de RAF1 (82 y 18% respectivamente). En los 4 casos de CFC se encontraron mutaciones en BRAF. La talla fue menor en RAF1 que en PTPN11 ($p < 0,05$). Los pacientes con mutación en SOS1 tenían una talla mayor ($p < 0,001$) que los pacientes con mutaciones en otros genes, y ninguno de ellos tenía retraso psicomotor ($p < 0,05$).

La estenosis pulmonar es la cardiopatía más frecuente en los pacientes con mutación en PTPN11 y SOS1. Todos los pacientes con mutación en RAF1 tenían miocardiopatía hipertrófica ($p < 0,001$), y en ellos era más frecuente la presencia de retraso psicomotor ($p < 0,05$). Los pacientes con CFC por mutación en BRAF tenían con más frecuencia hipoacusia y retraso psicomotor ($p < 0,05$).

Conclusiones:

Nuestros resultados apoyan la existencia de síndromes con expresión fenotípica más grave a medida que se desciende en la cascada de señalización RAS-MAPK. También refuerzan algunas de las asociaciones genotipo-fenotipo descritas en la literatura.

Metabolismo y nutrición II

O4/d3-025

ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS Y DE IMPULSIVIDAD EN ADOLESCENTES OBESOS.

C. Campoy⁽¹⁾, M. Martín-Matillas⁽²⁾, G. López-Belmonte⁽³⁾, E. Martín-Bautista⁽¹⁾, Marcos A⁽⁴⁾, A. Verdejo⁽⁵⁾, M. Pérez-García⁽⁵⁾, F. Cruz-Quintana⁽⁵⁾ (EVASYON GROUP).

⁽¹⁾ Departamento de Pediatría. Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS. Universidad de Granada, ⁽²⁾ Departamento de Educación Física y Deportiva. Universidad de Granada, ⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada, ⁽⁴⁾ Instituto de Tecnología de los Alimentos y la Nutrición (ICTAN). CSIC. Madrid, ⁽⁵⁾ Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Granada.

En la obesidad se ha demostrado una interacción anormal entre los sistemas cerebrales encargados de la regulación fisiológica de la ingesta y los implicados en la regulación motivacional de incentivos, de modo que la valoración hedónica de los alimentos desplaza a los mecanismos homeostáticos "normales", lo que determina la toma de decisiones basada en la "recompensa inmediata".

Métodos:

Se estudian 26 adolescentes (13-16 años), afectados de sobrepeso u obesidad participantes en el Proyecto EVASYON (criterios IOTF-Cole, 2000) y 10 adolescentes con peso normal para su talla, edad y sexo (grupo control). Durante 10 semanas los adolescentes recibieron una intervención multidisciplinar para modificar sus hábitos de vida, incluyendo una dieta de restricción calórica (10-40%), establecida en función del índice de masa corporal (IMC), y actividad física diaria. El IMC (kg/m^2) se calculó y se convirtió en desviaciones estándar utilizando los