



4 CONGRESO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
ENDOCRINOLOGÍA  
PEDIÁTRICA



**BILBAO 16 - 18 MAYO 2018**

PALACIO EUSKALDUNA JAUREGIA

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Congress 2018

**Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones**



Sociedad  
Española de  
Endocrinología  
Pediátrica

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

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

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidenta

Beatriz García Cuartero

### Secretaría general

María Victoria Borrás Pérez

### Tesorera

M<sup>a</sup> José Martínez-Aedo Olledo

### Vocales

Fernando Aleixandre Blanquer

María Alija Merillas

Concepción Fernández Ramos

## 40 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

### COMITÉ ORGANIZADOR

#### Presidente

Itxaso Rica Echevarría

#### Vicepresidente

Luis Castaño González

#### Presidente honor

Pedro Martul Tobio

#### Secretaría

Gema Grau Bolado

#### Vocales

Concepción Fernández Ramos

Sonia Gaztambide Sáenz

Paloma Jiménez Huertas

Rosa Martínez Salazar

Javier Núñez Rodríguez

Amaia Rodríguez Estévez

Amaia Vela Desojo

Ana Villalba Cabrera

### COMITÉ CIENTÍFICO

#### Presidente

Beatriz García Cuartero

#### Vocales

Fernando Alexandre Blanquer

María Alija Merillas

M<sup>a</sup> Victoria Borrás Pérez

Concepción Fernández Ramos

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

Itxaso Rica Echevarría

### COMITÉ EDITORIAL

#### Directora

Laura Audí Parera

#### Directores asociados

Lidia Castro Feijóo

Diego De Sotto

Concepción Fernández Ramos

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

**PULSO**  
ediciones

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

Paseo Club Deportivo, 1,  
Edificio 15-A, 1ª planta  
28223 Pozuelo de Alarcón  
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 Endocrinología pediátrica (Internet)
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

**Secretaría editorial**  
seep@seep.es

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

© 2018 SEEP

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



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones  
 Proceedings of Spanish Pediatric  
 Endocrinology Congress 2018  
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica  
 Volumen 9  
 Suplemento Congreso SEEP  
 Mayo 2018  
 Bilbao

# 40 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Bilbao, 16 - 18 de mayo de 2018

## CONFERENCIA

- Update of calcium/phosphorous metabolism focusing on calcium receptor pathology  
 and in other pediatric uncommon situations .....5  
*Agnès Linglart*
- Update of Immunotherapy for Type 1 Diabetes Prevention in Childhood .....6  
*Carla J. Greenbaum*

## MESA REDONDA. ACTUALIZACIÓN EN FERTILIDAD. SIMPOSIO SLEP-SEEP

- Simposio SLEP-SEEP. Hipertensión arterial de origen endocrino: hiporreninémica.....8  
*Alejandro Martínez Aguayo*
- Criopreservación ovárica y su aplicación en endocrinología pediátrica.....9  
*María Chueca Guindulain, Amaia Martínez Carrasco, Sara Berrade Zubiri,  
 Teodoro Dura Travé, Jesús Zabaleta Jurío*
- Futuras terapias celulares en preservación de la fertilidad en niños prepúberes  
 con cáncer o síndromes genéticos .....19  
*Cristina Eguizabal Argaiz*

## MESA REDONDA. ENDOCRINOLOGÍA NEONATAL

- Hiperinsulinismo Congénito: nuevas terapias médicas .....20  
*María Asunción Salomón Estébanez*
- Tratamiento prenatal de la HSC .....26  
*María Clemente León, Beatriz Puga González, Ariadna Campos Martorell, Diego Yeste Fernández*
- Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos .....30  
*Francisco Javier Rodríguez Contreras, Ángel Campos Barros, Isabel González Casado*

## ENCUENTRO CON EL EXPERTO

- Nuevas tecnologías aplicadas en la detección de alteraciones genéticas.....40  
*Idoia Martínez De LaPiscina Martín, Gustavo Pérez de Nanclares Leal*
- Lipodistrofias en la edad pediátrica.....47  
*David Araújo-Vilar*
- Raquitismo de causa genética.....48  
*Marta Ramon-Krauel*
- ¿Podemos mejorar la talla final de niños con TBI armónica? .....54  
*Antonio de Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano, José Ignacio Labarta Aizpún*
- Controversias en el tratamiento con hormona de crecimiento en la talla baja idiopática .....59  
*Ana Lucía Gómez Gila*

## RESÚMENES

- Comunicaciones orales .....64
- Pósteres optan premios FSEEP .....87
- Pósteres expuestos .....93
- Pósteres no expuestos .....166

## ÍNDICE DE AUTORES .....221



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of Spanish Pediatric  
Endocrinology Congress 2018

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 9  
Suplemento Congreso SEEP  
Mayo 2018  
Bilbao

## 40 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Bilbao, 16 - 18 de mayo de 2018

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Sesión	Nº Orden
	<b>Conferencias</b>			
Ausente	Apertura. El hipotiroidismo que no se puede corregir con hormona tiroidea.	16-mayo-18	1	1
5	Extraordinaria. Update of calcium/phosphorous metabolism focusing on calcium receptor pathology and in other pediatric uncommon situations.	17-mayo-18	2	1
6	Clausura. Update of Immunotherapy for Type 1 Diabetes Prevention in Childhood.	18-mayo-18	3	1
	<b>Mesa Redonda. Actualización en Fertilidad. Simposio SLEP-SEEP</b>			
8	Simposio SLEP-SEEP. Hipertensión arterial de origen endocrino: hiporreninémica.	17-mayo-18	1	1
9	Criopreservación ovárica y su aplicación en endocrinología pediátrica.	17-mayo-18	1	2
19	Futuras terapias celulares en preservación de la fertilidad en niños prepuberes con cáncer o síndromes genéticos.	17-mayo-18	1	3
	<b>Mesa Redonda. Endocrinología neonatal</b>			
20	Hiperinsulinismo Congénito: nuevas terapias médicas.	18-mayo-18	2	1
26	Tratamiento prenatal de la HSC.	18-mayo-18	2	2
30	Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos.	18-mayo-18	2	3
	<b>Encuentro con el Experto</b>			
40	Nuevas tecnologías aplicadas en la detección de alteraciones genéticas.	17-mayo-18	1	1
47	Lipodistrofias en la edad pediátrica.	17-mayo-18	1	2
48	Raquitismo de causa genética.	18-mayo-18	2	1
54	¿Podemos mejorar la talla final de niños con TBI armónica?	18-mayo-18	2	2
59	Controversias en el tratamiento con hormona de crecimiento en la talla baja idiopática.	18-mayo-18	2	3
	<b>Comunicaciones Orales</b>			
64	Premios FSEEP	17-mayo-18	1	1-8
69	Crecimiento	17-mayo-18	2	9-10, 14
71	Misceláneas	17-mayo-18	2	11-13, 15
74	Genética	17-mayo-18	2	16
74	Diabetes	17-mayo-18	3	17-23
79	Metabolismo y Nutrición	17-mayo-18	3	24
80	Gónadas	18-mayo-18	4	25, 28, 30
81	Genética	18-mayo-18	4	26
82	Suprarrenales	18-mayo-18	4	27
83	Misceláneas	18-mayo-18	4	29
84	Displasias óseas	18-mayo-18	4	31
85	Tiroides	18-mayo-18	4	32
	<b>Pósteres Premiados</b>			
87	Premios FSEEP	18-mayo-18	1	1-8





Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones  
 Proceedings of Spanish Pediatric  
 Endocrinology Congress 2018  
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica  
 Volumen 9  
 Suplemento Congreso SEEP  
 Mayo 2018  
 Bilbao

## 40 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Bilbao, 16 - 18 de mayo de 2018

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Sesión	Nº Orden
<b>Pósteres Expuestos</b>				
93	Diabetes	17/18-mayo-18	1	9-28, 69, 79-98
106	Crecimiento	17/18-mayo-18	1	29-37, 49-52, 59-68
112	Displasias óseas	17/18-mayo-18	1	38,
112	Metabolismo y Nutrición	17/18-mayo-18	1	39-41, 43-48, 115
114	Misceláneas	17/18-mayo-18	1	42, 109-114, 116-117
122	Tiroides	17/18-mayo-18	1	53-55
124	Gónadas	17/18-mayo-18	1	56-58
132	Genética	17/18-mayo-18	1	70-73, 118
135	Hipotálamo-Hipófisis	17/18-mayo-18	1	74-76, 78
137	Paratiroides	17/18-mayo-18	1	77
152	Suprarrenales	17/18-mayo-18	1	99-108
<b>Pósteres No Expuestos</b>				
	Diabetes	17/18-mayo-18	1	119, 127
	Crecimiento	17/18-mayo-18	1	120, 124, 128, 133, 134, 136, 138, 139, 147, 148, 160, 172, 178, 186, 187, 192, 193
	Misceláneas	17/18-mayo-18	1	121, 123, 125, 137, 143, 157, 162, 174, 175, 185, 189, 199, 201, 206
	Hipotálamo-Hipófisis	17/18-mayo-18	1	122, 151, 152, 165, 167, 179, 180, 190, 197, 198, 200
	Metabolismo y Nutrición	17/18-mayo-18	1	126, 142, 144, 146, 149, 153, 158, 161, 168, 169, 170, 173, 205, 207
	Suprarrenales	17/18-mayo-18	1	129, 130, 140, 145, 171, 191
	Displasias óseas	17/18-mayo-18	1	131, 135, 150
	Gónadas	11/12-mayo-17	1	132, 154, 155, 183, 188, 203
	Paratiroides	17/18-mayo-18	1	141, 159, 164, 166, 176, 181, 195
	Tiroides	17/18-mayo-18	1	156, 163, 177, 182, 194, 204
	Genética	17/18-mayo-18	1	184, 196, 202

## Update of calcium/phosphorous metabolism focusing on calcium receptor pathology and in other pediatric uncommon situations

Agnès Linglart

*CHU Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre. Paris (France)*

The calcium-sensing receptor (CASR) is a widely expressed guanine nucleotide-binding protein (G-protein) coupled receptor (GPCR) and its activation, correlated with an elevated extracellular calcium concentration, causes G-protein dependent stimulation of phospholipase C through Gq and G11, which results in an accumulation of inositol 1.4.5-triphosphate and a decrease of the extracellular calcium concentration. The CASR is expressed in numerous tissues, yet its roles have been most delineated in parathyroid cells and in the kidney. The CASR contributes to the renal handling of calcium; in the ascending branch of the Henlé loop, the CASR is expressed; through ligand binding, the CASR activation prevents the passive calcium reabsorption from the ultrafiltrate to the plasma.

Autosomal dominant hypocalcaemia hypercalciuria (ADHH) is a rare disorder characterized by the calcium-independent and autonomous activation of the calcium-sensing receptor (CASR). Activating point-mutations in CASR cause ADHH type 1; more than 300 different mutations have been described so far; recently, point-mutations affecting G11, a G-protein subunit interacting with the CASR have been described in ADHH type 2. Patients affected with ADHH present with variable degrees of hypocalcaemia ranging from asymptomatic moderately low level of serum calcium to profound hypocalcaemia with repeated seizures and developmental delay. The hypocalcaemia is the consequence of the decreased release of PTH by parathyroid cells, leading to hypoparathyroidism. The urinary excretion of calcium is classically described as elevated in ADHH. It is true that, in comparison with other causes of hypoparathyroidism, the urinary excretion of calcium is superior in ADHH. However, in conditions of vitamin D and/or dietary calcium deficiency, or after a prolonged period of profound hypocalcemia, the urinary excretion of calcium may be low, preventing the simplistic distinction between ADHH and hypoparathyroidism. Nephrocalcinosis leading to renal failure and kidney

stones is the foremost complication of hypercalciuria in ADHH. In ADHH, the tendency to elevated urinary calcium excretion results from both the decreased PTH-dependent reabsorption of calcium in the distal renal tubule, and the decreased CASR-dependent paracellular reabsorption of calcium in the Henlé loop. In most situations, chronic hypoparathyroidism is treated with calcium supplements and vitamin D analogues. Therapy should restore low-normal calcium levels (2-2.2 mM total calcium). Normalization of calcium is to be avoided, because it can cause hypercalciuria in the absence of PTH-stimulated reabsorption of calcium in the distal renal tubule. In ADH, it may be particularly difficult to increase the serum calcium without causing hypercalciuria. Although not approved by regulatory agencies, recPTH may be an alternative to current therapy in patients with severe ADH who experience life-threatening complications of their disease.

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is, in most cases, an asymptomatic genetic disorder characterized by lifelong moderate hypercalcemia along with normo- or hypocalciuria and elevated plasma PTH concentration. FHH type 1 accounts for 65% of cases and is due to inactivating mutations in the CASR gene. Loss of CASR function results in a reduction in the sensitivity of parathyroid and renal cells to calcium levels. FHH type 2 are caused by *GNA11* mutations. *GNA11* encodes the G-protein subunit  $\alpha$  11 involved in calcium-sensing receptor signaling. Finally, mutations in the adaptor-related protein complex 2, sigma 1 subunit (AP2S1) gene localized to 19q13.2-q13.3, have recently been identified in FHH type 3. Symptoms of FHH (e.g., fatigue, weakness, or thought disturbances) may be frequent, but they are usually mild. Hypercalcemia is present at birth and remains stable throughout life. Most FHH are well tolerated and do not require specific treatment beside vitamin D supplements. Case reports of symptomatic FHH have been successfully treated with calcimimetics.

# Update of Immunotherapy for Type 1 Diabetes Prevention in Childhood

Carla J. Greenbaum

*Benaroya Research Institute. Seattle, Washington (USA)*

For almost 100 years, insulin remains the mainstay of treatment of individuals with type 1 diabetes (T1D). While insulin delivery and glucose monitoring continually improve, all of these efforts aim to control the symptoms of disease – hyperglycemia – and not the underlying disease itself. The unrelenting burden of disease negatively impacts children and their families through all dimensions of their life.

The aim of disease modifying therapy is to change this picture. With the knowledge that type 1 diabetes is an immune mediated disease, clinical trials of immunotherapy began in the 1980s with the aim of halting or suppressing disease progression prior to or soon after clinical diagnosis. We now know that immunotherapy “works” in T1D; there are at least four therapies with a reasonable safety profile that have slowed beta cell loss after clinical diagnosis. Indeed the difference between treatment and control groups in trials of disease modifying therapy in T1D is very similar to that seen in immunotherapy for other immune mediated diseases. Yet, none of these therapies has move into clinical practice. This fact emphasizes

that more work is needed to demonstrate the clinical impact of immunotherapy through trials in those after clinical diagnosis aiming to extend the duration of the effects of therapies and increase the number of individuals who respond.

The most compelling case for clinical benefit of disease modifying therapy will likely come from therapies that slow or stop disease progression prior to clinical onset. It has long been known that autoantibodies and reduced insulin secretion is present before clinical diagnosis. The remarkable consistency in data obtained from studies over 35 years in Europe, Australia, and North America has led to new terminology in describing the natural history of disease. As illustrated in the figure, individuals with two or more antibodies and normal glucose tolerance are at stage 1 T1D, stage 2 T1D are those who show abnormal glucose tolerance, and stage 3 T1D is clinical onset. Trials are underway at each stage of disease incorporating evolving information about mechanisms of disease and newer observations about the natural history.

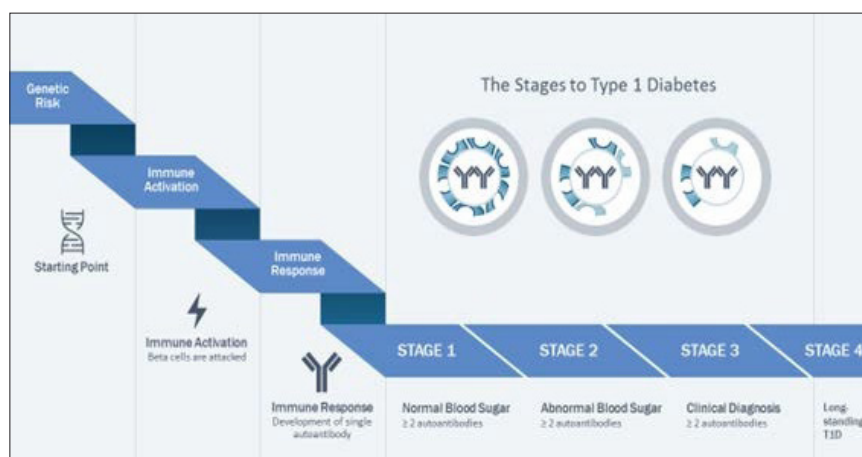


Figura 1. T1D Disease Progression.

Curing or preventing T1D remains elusive, yet progress has been made and each clinical trial builds on previous results. A key part of bringing disease modifying therapy to clinical use however is not just demonstrating the effectiveness of therapy. Endocrinologists who are so comfortable with glucose monitoring and insulin therapy must learn more about immunology in preparation for using immunotherapeutics in their clinical practice someday.

## References

1. Bingley PJ, Wherrett DK, Shultz A, Rafkin LE, Atkinson MA, Greenbaum CJ: Type 1 Diabetes TrialNet: A Multifaceted Approach to Bringing Disease-Modifying Therapy to Clinical Use in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:653-661.
2. Battaglia M, Anderson MS, Buckner JH, Geyer SM, Gottlieb PA, Kay TWH, Lernmark A, Muller S, Pugliese A, Roep BO, Greenbaum CJ, Peakman M: Understanding and preventing type 1 diabetes through the unique working model of TrialNet. *Diabetologia* 2017;60:2139-2147.
3. Greenbaum C, Lord S, VanBuecken D: Emerging Concepts on Disease-Modifying Therapies in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2017;17:119.

## SIMPOSIO SLEP-SEEP

# Hipertensión arterial de origen endocrino: hiporreninémica

Alejandro Martínez Aguayo

*Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago (Chile)*

## Introducción

El objetivo de esta presentación será describir el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y su asociación con hipertensión arterial (HTA) en niños pequeños para la edad gestacional, prematuros y obesos; y algunas formas poco frecuente de hipertensión arterial hiporreninémica.

En edad pediátrica, tiene mayor riesgo de desarrollar hipertensión los sujetos que han sido pequeños para edad gestacional, recién nacidos prematuros y obesos. La HTA dependiente de mineralocorticoides representa actualmente una de las formas secundarias de hipertensión más prevalentes. Entre las causas más conocidas está el hiperaldosteronismo primario (HAP).

A nivel renal, la aldosterona reabsorbe sodio y agua aumentando el volumen intravascular y la presión arterial. Actualmente la prevalencia de HAP, detectada por la razón aldosterona/actividad renina plasmática (ARR) que es considerado el mejor test de screening, es cercana al 10% en población hipertensa. Por otra parte, defectos congénitos o adquiridos en la enzima 11 $\beta$ -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) resultan en una ineficiente inactivación de cortisol a cortisona favoreciendo la aparición de hipertensión por activación del receptor mineralocorticoideo. La actividad de esta enzima se evalúa midiendo la razón cortisol/cortisona en suero o en orina de 24 horas.

Conocer la fisiopatología de la hipertensión arterial hiporreninémica es importante para analizar los resultados del laboratorio del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

## Referencias Bibliográficas

1. Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension*. 2011 Jun;57 (6):1117-21.
2. Loureiro C, Campino C, Martinez-Aguayo A, et al. Positive association between aldosterone-renin ratio and carotid intima-media thickness in hypertensive children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78 (3):352-7.
3. Martinez-Aguayo A, Aglony M, Bancalari R, et al. Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 May;76 (5):713-8.
4. Martinez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, et al. Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. *Hypertension*. 2010 Sep;56 (3):391-6.

## ACTUALIZACIÓN EN FERTILIDAD

# Criopreservación ovárica y su aplicación en endocrinología pediátrica

María Chueca Guindulain<sup>1</sup>, Amaia Martínez Carrasco<sup>2</sup>, Sara Berrade Zubiri<sup>1</sup>, Teodoro Dura Travé<sup>1</sup>, Jesús Zabaleta Jurío<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

<sup>2</sup>Unidad de Fertilidad. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

## Resumen

La criopreservación ovárica es una técnica todavía experimental que pretende conservar la fertilidad de mujeres en las que existe riesgo futuro de perderla. Se ha empleado sobre todo en pacientes oncológicas con alto riesgo de pérdida de fertilidad, y que no son candidatas a criopreservación de ovocitos o embriones previo al tratamiento gonadotóxico, fundamentalmente porque la urgencia del tratamiento del cáncer no permita esperar a la realización de dichos procedimientos. En niñas y adolescentes es actualmente la única opción posible de preservar su fertilidad. Además, la técnica se ha extendido a otras mujeres con riesgo de infertilidad por problemas renales o enfermedades reumáticas tratadas con altas dosis de ciclofosfamida, y aquellas con síndrome de Turner mosaico, entre otras. Hasta la actualidad han nacido más de 160 niñas, la mayor parte de mujeres en edad fértil cuando se realizó la criopreservación, y solo se ha reportado un caso tras la criopreservación en niña prepuberal. Aunque la experiencia científica y las consideraciones psicológicas apoyan la realización de esta técnica, existen ciertas consideraciones éticas que deberíamos valorar. Es fundamental que el personal sanitario involucrado en el cuidado de estas pacientes aborde el tema de la fertilidad en todas las niñas y adolescentes que, por su condición o tratamientos futuros, estén en riesgo de infertilidad, para que conozcan la situación, se ofrezcan las posibles opciones a tiempo y así puedan decidir su mejor curso de acción.

## Abstract

Ovarian cryopreservation is an experimental technique that aims to preserve fertility in patients at risk of losing

it. It has been used mainly in oncological patients of childbearing age, not candidates for cryopreservation of oocytes or embryos prior to gonadotoxic treatment. The urgency of cancer treatment makes performing such procedures unsuitable due to the waiting involved. In girls and adolescents it is currently the only possible option to preserve their fertility. In addition, the technique has been extended to others with risk of infertility due to kidney problems, rheumatic diseases treated with high doses of cyclophosphamide, and those with Turner syndrome, among others. Up to now, more than 160 children have been born, most of them from women of childbearing age when cryopreservation was performed, and only one birth has been reported after cryopreservation in a prepubertal girl. Although psychological considerations support the realization of this technique, there are certain ethical considerations that we should assess. It is essential that the health personnel involved in the care of these patients address the issue of fertility in all girls and adolescents who, due to their condition or future treatments, put their fertility at risk, so that they know the situation. We must ensure the possible options are offered on time and the girl-adolescent and her family can decide their best course of action.

## 1. Introducción

Las tasas de supervivencia del cáncer infantil se sitúan actualmente por encima del 80% a los 5 años, y muchos sobreviven bien entrada la edad adulta. Esto ha sido posible gracias a los avances en los tratamientos de quimioterapia, radioterapia y cirugía. Entre los efectos secundarios de dichos tratamientos se presenta la alteración de la fertilidad, que va a condicionar la calidad de vida de las supervivientes.

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) reconoció la importancia de preservar la fertilidad (PF) al desarrollar la guía clínica en 2006, actualizada en 2013, en la que se recomienda abordar los aspectos de la fertilidad en todas las pacientes en los que esta puede estar afectada<sup>(1)</sup>.

En el caso de los niños-adolescentes se debería informar a sus padres o responsables antes de iniciar los tratamientos para el cáncer que puedan reducirla, o cuando se conozca que el paciente está en riesgo<sup>(1)</sup>, para maximizar las opciones disponibles, y referir a subespecialistas en caso de procedimientos no disponibles en nuestros centros. A pesar de estas recomendaciones, muchos oncólogos no abordan el tema, por falta de preparación, edad joven de las pacientes, desestimar la importancia del tema, u otros motivos, y son pocos los pacientes bien informados al tiempo del diagnóstico<sup>(2)</sup>. Es cierto que este periodo es especialmente estresante y abrumador para las familias, y todo ello hace que la decisión sea difícil. Para mejorar este proceso se han desarrollado herramientas, como la publicada por Kemertzis y colaboradores<sup>(3)</sup> y otras on line<sup>(4)</sup>, que ayudan en la toma de decisiones.

En el caso del cáncer, y también en enfermedades autoinmunes, todos los agentes quimioterápicos deberían ser considerados como causantes posibles de alteraciones en la fertilidad; aunque pueden no ser causa inmediata de insuficiencia ovárica, pueden causar una disminución de los años reproductivos de la mujer<sup>(5)</sup>. El grado de toxicidad sobre el ovario depende de la edad de la paciente (siendo en menores de 10 años del 10% frente al 30% en las de 11 y 12 años)<sup>(6)</sup> y del tipo de quimioterapia o régimen de radiación<sup>(7-10)</sup>, condicionado por su tipo de cáncer (Tabla 1).

El fallo ovárico agudo, definido como amenorrea primaria o secundaria permanente tras un tratamiento de alto riesgo, ocurre en alrededor del 6% de las pa-

cientes tratadas por cáncer<sup>(11)</sup>, habitualmente tras quimioterapia altamente gonadotóxica como el uso de agentes alquilantes antes del trasplante de médula ósea o tras irradiación pélvica o corporal total.

Las diferentes guías recomiendan claramente PF en el grupo de pacientes con cáncer y alto riesgo de perder su fertilidad, pero muestran diferencias en los grupos de riesgo intermedio y bajo. No obstante, hay que recordar que todas las pacientes supervivientes del cáncer tienen una reserva ovárica disminuida en comparación con los controles<sup>(12)</sup>, por lo que se recomienda realizar un consejo apropiado en función del riesgo de fallo ovárico sin desestimar a las pacientes de riesgo medio y bajo incluso si no se ofertó la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico.

Personas con disforia de género que se van a tratar para adecuarse a su género sentido, y otros pacientes con alteraciones genéticas o de la diferenciación sexual se encuentran también en riesgo de perder su fertilidad.

Existen unas técnicas estándares de preservar la fertilidad como son la criopreservación de ovocitos y de embriones que se utilizan en mujeres en edad fértil y otras que su eficacia no está demostrada, como es el tratamiento con análogos de LHRH para frenar la activación del ovario. También se emplean en la práctica clínica, en mujeres pre y postpuberales, la técnica de transposición del ovario, para colocarlo fuera del campo de la radiación, y preservar la fertilidad. Por último, la criopreservación del ovario sigue siendo una técnica invasiva, experimental, con buenos resultados en pacientes en edad fértil, pero con escasos datos sobre la futura fertilidad tras su uso en edad pediátrica.

No hay duda de los beneficios psicológicos-emocionales de la PF después del diagnóstico del cáncer<sup>(13)</sup>, pero quedan muchas cuestiones éticas a resolver.

Tabla 1. Riesgos tras el tratamiento de los cánceres más comunes en la infancia y adolescencia.

Riesgo de esterilidad en mujeres en relación con el cáncer <sup>(51)</sup>		
bajo (<20%)	intermedio (20-80%)	alto (>80%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemia</li> <li>- Tumor de Wilm</li> <li>- Sarcoma de tejidos blandos (estadio I)</li> <li>- Tumor de células germinales</li> <li>- Tumores de células de la granulosa</li> <li>- Retinoblastoma</li> <li>- Tumor cerebral: Solo cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemia mieloblástica aguda</li> <li>- Hepatoblastoma</li> <li>- Osteoblastoma</li> <li>- Sarcoma de Ewing</li> <li>- Sarcoma de tejidos blando (estadios II o III)</li> <li>- Neuroblastoma</li> <li>- Linfoma no Hodgkin</li> <li>- Enfermedad de Hodgkin con tratamiento alternativo</li> <li>- Tumor cerebral: Radioterapia craneoespinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irradiación corporal total</li> <li>- Radioterapia pélvica</li> <li>- Quimioterapia condicionada por trasplante de médula ósea</li> <li>- Tratamiento con fármacos alquilantes para enfermedad de Hodgkin</li> <li>- Sarcoma de tejidos blandos (estadio IV)</li> <li>- Sarcoma de Ewing metastásico</li> </ul>



En este artículo se revisa la técnica de la criopreservación ovárica, los resultados actuales, las nuevas indicaciones que se van incorporando y las cuestiones éticas que plantea.

## 2. Técnica de criopreservación ovárica

Las técnicas que se emplean para la preservación de la fertilidad en niñas y adolescentes son más limitadas que en mujeres adultas. Siempre que existan, se deben utilizar métodos con eficacia demostrada y de práctica clínica habitual, siendo la criopreservación de ovocitos el método preferido en mujeres postpuberales. Para los pacientes prepuberales solamente existen métodos experimentales. Tales procedimientos se deberían realizar dentro de protocolos aprobados por los correspondientes comités de ética clínica y de investigación.

Las diferentes opciones disponibles son:

- **La vitrificación de ovocitos.** Se considera atención estándar desde 2012 según la Sociedad estadounidense de medicina reproductiva, y se utiliza en mujeres en edad fértil; este proceso requiere de un período de estimulación hormonal y posterior sedación para la extracción de los óvulos. Se podría valorar realizar en adolescentes que hayan finalizado la pubertad. Técnicamente es fácil de realizar en cualquier laboratorio de Reproducción Asistida (RA), con buenos resultados tras la descongelación y se conocen un gran número de niños nacidos con el uso de óvulos criopreservados.
- **La criopreservación de corteza ovárica (CCO).** Se presenta como la única alternativa de criopreservación en la etapa prepúber, que además permite disponer de folículos primordiales desde edades muy tempranas. Técnicamente es más complicada de realizar que la vitrificación de ovocitos, ya que, no en todos los hospitales, clínicas y laboratorios de RA se dispone del equipo humano y de las técnicas para su realización. Es por tanto un entorno multidisciplinar que aglutina diferentes especialidades, entre las que cabe destacar Ginecología, Reproducción Asistida, Endocrinología, Cirugía y Criobiología. Si bien se trata de un notable éxito científico, no es menos cierto que todavía quedan cuestiones por resolver a la hora de unificar criterios que aseguren la mayor eficiencia y seguridad en la aplicación de este avance técnico. La indicación de la técnica en niños pequeños requiere un análisis más riguroso, dada la escasez de datos reportados en estas edades.

El tejido ovárico habitualmente se extrae mediante cirugía laparoscópica bajo anestesia general. En niñas prepuberales se suele extirpar un ovario completo y en las que están en pubertad se realizan múltiples

biopsias. Se seccionan bloques de corteza ovárica, aproximadamente el 50% del total del tejido ovárico, para contar con tejido suficiente para criopreservar y tener posibilidades de fertilidad futura; debe evitarse la electrocoagulación cuando se obtiene el tejido ovárico, ya que se pueden dañar los folículos primordiales.

En relación con el tamaño de los fragmentos, es fundamental que el espesor de la corteza ovárica sea lo suficientemente fino para asegurar la correcta difusión de la solución crioprotectora, garantizando la presencia de estructuras foliculares, especialmente los tipos más inmaduros, recomendándose grosores entre 1 y 2 mm. En general, la corteza ovárica se fragmenta en trozos con un tamaño desde 1x2 mm hasta 5x10 mm. Poirot y col<sup>(14)</sup> han calculado la densidad esperada de folículos primordiales y primarios en función de la edad, resultando ser entre 350-400/mm<sup>3</sup>, antes de los 10 años; 70-80/mm<sup>3</sup>, entre 10 y 15 años; 30-35/mm<sup>3</sup>, entre 15 y 34 años. De acuerdo con estos datos, se puede estimar el tamaño de los fragmentos a procesar para contener una cantidad suficiente de folículos primordiales y primarios, sugiriéndose una cifra al menos 1000, para que la técnica sea efectiva. No hay que olvidar que tras la criopreservación y descongelación se produce una pérdida de folículos funcionales. Por esta razón, es conveniente conocer el rendimiento del protocolo utilizado en cada centro e informar a la paciente que todavía se trata de una técnica experimental.

En todos los casos, el tejido se extrae con una bolsa laparoscópica y se transfiere al especialista en reproducción para su inmediata manipulación. En la actualidad, la congelación lenta es el método de almacenamiento más utilizado para la conservación de corteza ovárica, frente a la rápida o ultrarrápida. La congelación lenta se consigue con la utilización de congeladores programables que garantizan un control sobre el proceso. Se reduce la temperatura alrededor de 0,3°C/min hasta conseguir alcanzar los -196°C, momento en el que se puede introducir el material en Nitrógeno líquido<sup>(15-17)</sup>.

El procedimiento no precisa de la estimulación ovárica ni retrasa significativamente el tratamiento del cáncer. Además, se debe analizar la presencia de células malignas en las muestras recogidas.

### Desvitrificación/descongelación

Una vez las pacientes hubieran fracasado en el intento de gestación de forma natural o con otras técnicas de reproducción, y solicitaran el uso de sus ovocitos o su tejido ovárico criopreservado se pondrían en marcha los mecanismos para la descongelación de su material criopreservado.

El método utilizado para la congelación va a determinar el tipo de descongelación a emplear. Tomando



como punto de partida la temperatura de almacenamiento en la fase líquida del nitrógeno ( $-196^{\circ}\text{C}$ ), si el tejido se ha congelado con la modalidad lenta o la normal, se requiere una primera etapa de calentamiento lento (a temperatura ambiente durante un minuto aproximadamente) seguida por la inmersión en un baño a  $37^{\circ}\text{C}$ <sup>(18)</sup>. Una vez descongelado el tejido, hay que retirar la solución crioprotectora<sup>(19)</sup>. Los estudios que investigan los efectos del daño de la criopreservación en el tejido ovárico son limitados, al compararlos con aquellos que estudian los mismos efectos en los ovocitos. A diferencia de una célula aislada, la criopreservación de tejido presenta serias restricciones físicas que interfieren con la congelación y, debido a que se trata de una estructura multicelular, la dinámica de penetración del crioprotector es sumamente importante para la supervivencia post-descongelación del tejido. Tras la descongelación se procede a su trasplante, donde se ha demostrado el restablecimiento de la función endocrina y de la función reproductiva.

El trasplante puede ser ortotópico, en su posición anatómica, con la ventaja de la posibilidad de concepción natural, o heterotópico, en otra localización, generalmente intramuscular o subcutánea. La vida media del trasplante es de 4 a 5 años y la repetición del autotrasplante puede ser necesaria en algunos casos. Hay varios reportes de trasplante heterotópico de tejido ovárico, tanto en fresco, como después de ser criopreservado y descongelado, generalmente al brazo o al abdomen<sup>(20, 21)</sup> pero, en contra de lo esperado, en estos casos es difícil obtener ovocitos normales para FIV.

Una vez trasplantado el tejido en la cavidad pélvica, la actividad ovárica se restaura en más del 95% de los casos<sup>(22)</sup>. El tiempo necesario para la revascularización es un periodo crítico durante el cual se produce una significativa pérdida folicular, que puede llegar al 90%<sup>(21)</sup>. Asimismo, la activación folicular es una causa inmediata y significativa de pérdida de folículos después del trasplante del tejido ovárico<sup>(23)</sup>.

El éxito de esta técnica en mujeres adultas con cáncer está demostrado, pero quedan muchas incógnitas, especialmente cuando se realiza en niños que aún no han llegado a la pubertad.

Por todo lo anteriormente expuesto, la criopreservación de tejido ovárico en la etapa prepúber solo puede ser recomendada como un procedimiento experimental para pacientes cuidadosamente seleccionadas. Sin embargo, a evidencia acumulada sobre la restauración de la función ovárica y los embarazos espontáneos tras RA siguiendo trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado, soportan para el grupo de expertos mundiales en PF reunidos en Barcelona 2015 (ESHRE, ASRM y ISFT) su futura consideración como de aplicación clínica y no experimental<sup>(24)</sup>.

Uno de las principales preocupaciones con el autotrasplante de tejido ovárico es el riesgo de reintroducción de células tumorales hematológicas<sup>(25)</sup>. En base al potencial de metástasis ováricas de las enfermedades oncológicas y a los estudios sistemáticos de tejido ovárico criopreservado se ha establecido una categoría preliminar de riesgos de metástasis ovárica de varias patologías oncológicas<sup>(26)</sup>. En los casos de alto riesgo, el tejido criopreservado no podría ser autotrasplantado hasta que se haya realizado un adecuado estudio anatomo-patológico de muestras del ovario, mediante análisis histológico, inmunohistoquímicos y/o moleculares. (Tabla 3).

### 3. Valoración de la reserva ovárica y riesgo de pérdida de fertilidad

La selección de las pacientes para PF debe hacerse considerando la edad, las necesidades (riesgo alto), la situación clínica, el consentimiento de los padres y de las niñas, y los riesgos quirúrgicos de la técnica en ese momento. La valoración de la reserva ovárica aporta una estimación del potencial reproductivo, y se basa en conocer el número y calidad de los ovocitos remanentes<sup>(27, 28)</sup>. Incluye el recuento ecográfico de folículos antrales y los niveles plasmáticos de hormona

Tabla 3. Riesgo de metástasis ováricas en pacientes con cáncer.

Riesgo de metástasis ováricas <sup>(51)</sup>		
bajo	medio	alto
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de mama estadio I-II y subtipo ductal infiltrante</li> <li>- Carcinoma de células escamosas del cérvix</li> <li>- Linfoma de Hodgkin</li> <li>- Carcinoma osteogénico</li> <li>- Tumor de Wilms</li> <li>- Rabdomiosarcoma no genital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de mama estadio IV y subtipo lobulillar infiltrante</li> <li>- Cáncer de colon</li> <li>- Adenocarcinoma de cérvix</li> <li>- Linfoma no Hodgking</li> <li>- Sarcoma de Ewing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemia</li> <li>- Neuroblastoma</li> <li>- Linfoma de Burkitt</li> <li>- Carcinoma de ovario</li> </ul>

antiMülleriana (HAM)<sup>(29, 30)</sup>. La HAM se detecta en niñas de todas las edades y cae rápidamente durante el tratamiento quimioterápico tanto en niñas prepuberales como puberales. El grado de descenso y de recuperación tras el tratamiento, varían según el riesgo de gonadotoxicidad, y por tanto podría considerarse un marcador útil de daño de la reserva ovárica en niñas tratadas por cáncer<sup>(30, 31)</sup>.

### **Manejo de las pacientes de alto riesgo**

A pesar de la dificultad para predecir exactamente cómo se verán afectadas las pacientes, los criterios de Edimburgo<sup>(32)</sup> para la indicación de PF, recientemente validados, son muy útiles. Se incluyen un riesgo de fallo ovárico mayor al 50%, edad menor de 35 años, ausencia de contraindicación quirúrgica, serologías negativas para HIV, sífilis y Hepatitis B, ausencia de quimioterapia previa, y probabilidades realistas de supervivencia más allá de 5 años.

### **Manejo de las pacientes de riesgo medio y bajo**

No hay consenso entre las distintas guías sobre PF en estas pacientes, y hay escasa literatura para apoyar el consejo reproductivo. En estas pacientes la ventana de fertilidad puede estar acortada por la exposición previa a gonadotóxicos por lo que, junto con la tendencia al retraso de la maternidad, el consejo sobre la fertilidad futura puede ser crucial. En pacientes que no realizaron PF se recomienda la derivación al ginecólogo/endocrinólogo para valorar su potencial reproductivo presente o futuro. Habitualmente se evalúa la FSH, estradiol y la HAM<sup>(33)</sup> que es estable a través del ciclo menstrual y no se afecta por la toma de anovulatorios ni por la irregularidad menstrual.

Se debería considerar la criopreservación de ovocitos una vez que alcanzada la etapa postpuberal y una salud plena, en particular en pacientes con baja reserva ovárica o deseo de embarazo en un periodo largo de tiempo<sup>(34)</sup>.

## **4. Indicaciones de PF en población pediátrica-adolescencia**

Hay muchas condiciones médicas que pueden afectar a la fertilidad. Si bien las más frecuentes son las enfermedades oncológicas, particularmente las enfermedades hematológicas (linfoma de Hodking, no-hodking y leucemia) y el cáncer de mama, desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica es importante recordar que cualquier paciente derivado por retraso puberal o amenorrea también puede estar en riesgo de deterioro de la fertilidad ya que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal controla tanto la producción hormonal como la de gametos. Por tanto, la PF se debería ofrecer a niñas-adolescentes con problemas benignos que conlleven riesgo alto de fallo ovárico prematuro.

## **• Tratamiento oncológico**

Aproximadamente, la mitad de las niñas-adolescentes supervivientes sufrirán una endocrinopatía relacionada con la terapia del cáncer, y se conoce que tienen mayores tasas de problemas de fertilidad que sus hermanas sanas<sup>(35)</sup>. Los endocrinólogos pediátricos, por tanto, estaremos involucrados en el seguimiento de estas pacientes y en su consejo reproductivo<sup>(36)</sup>.

La quimioterapia, especialmente agentes alquilantes, la radioterapia, la cirugía o una combinación de estos tratamientos puede provocar una insuficiencia ovárica prematura.

El efecto de la quimioterapia varía en función del tipo de fármacos, la dosis acumulada recibida, la edad de la paciente y de la asociación con radioterapia, (Tabla 2), existiendo cierta variabilidad interindividual, sugiriéndose que no todas las pacientes se afectan igualmente, incluso cuando se tratan con dosis elevadas de gonadotóxicos. Las niñas prepuberales están relativamente más protegidas del efecto gonadotóxico que las puberales.

Los agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatino) pueden inducir el reclutamiento masivo de folículos inactivos y la apoptosis de los folículos en crecimiento. Estos fármacos pueden activar las vías PI3K/PTEN/Akt a través de un efecto directo en los ovocitos y las células pre-granulosas de los folículos primordiales o indirectamente por la destrucción de los folículos antrales. La pérdida de folículos antrales conduce a la reducción de la secreción de HAM y por lo tanto a la supresión de su papel inhibitor sobre el pool de folículos antrales lo que resulta en su activación masiva. Las vías apoptóticas se desencadenan por daño en el ADN y ocurren principalmente en las células granulosa en proliferación. Por último, la quimioterapia puede ejercer un efecto indirecto a través del daño del estroma y del sistema vascular.

La radioterapia pélvica se conoce que provoca insuficiencia ovárica prematura, siendo una exposición a 5-10 Gy, tóxica para los ovocitos. Se ha estimado que dosis menores de 2 Gy son suficientes para destruir el 50% de los folículos primordiales<sup>(37)</sup>.

## **• Quimioterapia y trasplante de precursores hematopoyéticos por condiciones no oncológicas**

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas se utiliza en niñas con cáncer y en enfermedades hematológicas y autoinmunes como la anemia falciforme, anemia aplásica, talasemia y el síndrome de Wiskott-Aldrich. Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida que se utilizan en el acondicionamiento del trasplante, se puede utilizar a dosis gonadotóxicas también en varias enfermedades reumáticas y renales

Tabla 2. Riesgo de esterilidad según el tratamiento del cáncer.

Riesgo de esterilidad en mujeres en relación con el tratamiento <sup>(52)</sup>		
Riesgo	Tratamiento	Uso
<b>Alto (&gt;80%)</b>	Quimioterapia alquilante (ciclofosfamida total $\geq 4000 \text{ mg/m}^2$ ) ciclofosfamida, busulfan, ifosfamida, procarbina, clorambudil, melfalan tiotepa, mostaza nitrogenada	Cáncer de mama, linfoma no Hodgking, condicionado por TMO, sarcoma
	Irradiación corporal total	Condicionado por TMO
	Radiación craneal $> 4^\circ \text{ Gy}$	Tumor cerebral
	Radiación pélvica / radiación abdominal total $>6 \text{ Gy}$ en mujer adulta $>10 \text{ Gy}$ en chicas postpuberales $>15 \text{ Gy}$ en chicas prepuberales	Cáncer de ovario, tumor de Wilm, sarcoma
<b>Intermedio (40-60%)</b>	Cisplatino, carboplatino y doxorubicina Doxorubicina/ciclofosfamida (x4) Epirubicina/ciclofosfamida (x4)	Cáncer de mama
	Cisplatino	Cáncer cervical
	FOLFOX4	Cáncer de colon
<b>Bajo (&lt;20%)</b>	Vincristina, metotrexate, actinomicina, bleomicina, mercaptopurina y vinblastina ABVC (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina)	Linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, leucemia
	CHOP (ciclo fosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)	Linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, leucemia
	Antraciclina/citarabin	Leucemia mieloide aguda
<b>Riesgo muy bajo o sin riesgo</b>	Metotrexate Fluoracilo Vincristina Tamoxifeno	Leucemia, cáncer de cabeza, cuello, mama, cáncer de pulmón
<b>Desconocido</b>	Anticuerpos monoclonales	Cáncer de mama, cáncer de colon
	Inhibidores de la tirosina kinasa	Cáncer de colon, mama, cabeza y cuello

que incluyen el lupus eritematoso sistémico, vasculitis y síndrome nefrótico<sup>(38)</sup>. Por todo ello, aunque el grado de toxicidad gonadal es variable, en función de la condición, se debe ofrecer igualmente, un asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad similar al que se realiza en las pacientes con cáncer, en todas las pacientes arriba descritas<sup>(39)</sup>.

#### • Alteraciones de la diferenciación sexual

Principalmente se incluyen las disgenesias gonadales 46XX, 45XO y síndrome de Turner (ST) mosaicos. Las cuestiones que se nos plantean son: conocer si existe tejido gonadal que pueda ser funcional en el futuro;

si existe riesgo de descenso progresivo de la función por la que se pueda aconsejar la preservación de la fertilidad en la infancia o adolescencia; conocer aquellos aspectos médicos que puedan disminuir la fertilidad futura; y, si en caso de que se vaya a realizar la extirpación de las gónadas, sería posible preservar tejido gonadal. Sin duda, las nuevas técnicas de preservación de la fertilidad y de reproducción asistida han abierto nuevas posibilidades para estas pacientes.

Algunas niñas con ST experimentan la menarquia y se han publicado casos inusuales de embarazo. En la mayoría de las pacientes con cariotipo 45XO la pérdida de fertilidad es total, no obstante, hay niñas ST

mosaico 45X0/46XX que tienen una mayor probabilidad de tener pubertad espontánea y por lo tanto de beneficiarse de la preservación de la fertilidad<sup>(40)</sup>. Habría que considerar los riesgos específicos del embarazo en estas pacientes, y la posibilidad de alteraciones genéticas, previo a iniciar las técnicas de PF.

- **Otras causas de disfunción gonadal**

Otras causas de insuficiencia ovárica primaria y menopausia prematura incluyen condiciones genéticas y metabólicas tales como la galactosemia y la permutación del X frágil por mecanismos no bien conocidos. En la galactosemia los mecanismos por los que se produce el fallo ovárico y en qué momento aparece no están claros, por lo que tampoco se conoce el consejo oportuno<sup>(41)</sup>.

En alrededor del 5% de mujeres con fallo ovárico primario la etiología es autoinmune y se asocia con otras condiciones autoinmunes como la enfermedad tiroidea, enfermedad de Addison, diabetes tipo I y síndromes poliglandulares autoinmunes; en este caso la opción de la preservación se indicará siempre y cuando no se haya llegado al fallo ovárico completo<sup>(42)</sup>. Lo mismo se puede aplicar a condiciones infiltrantes como la hemocromatosis, o la endometriosis.

- **Disforia de género**

En personas con disforia de género en edad infantil-adolescencia que van a recibir tratamientos bloqueantes de la pubertad y posteriormente tratamiento hormonal cruzado, raramente se podrá indicar la criopreservación ovárica, pues el ovario es inmaduro y precisaría de hormonas femeninas para su desarrollo una vez trasplantado, lo que en principio es difícil que ocurra, salvo que la persona transexual revierta su tratamiento, lo que provocaría un distrés importante muy probablemente. En ese caso, habría que valorar los riesgos reales de pérdida de fertilidad del ovario ante el tratamiento hormonal cruzado, ya que, si no son excesivos, no sería aconsejable la criopreservación, donde la pérdida de folículos es una realidad.

## 5. Resultados actuales en población pediátrica

Desde que se realizó la técnica por primera vez en el año 2000, se han publicado más de 160 niños nacidos tras el autotrasplante del tejido criopreservado<sup>(43, 44)</sup>. La tasa de hijo vivo tras el autotrasplante de corteza ovárica se sitúa en torno al 30%<sup>(45)</sup>.

Los datos sobre la eficacia de la técnica son limitados. En una serie de casos de Dinamarca con 41 mujeres se realizaron 53 trasplantes<sup>(46)</sup>, de los cuales 42 fueron en 32 mujeres por deseo de concebir. El 31% tuvo al menos un hijo. La red FertiPROKET ha publicado sus datos de 95 trasplantes en 74 mujeres<sup>(47)</sup>; de ellas, 40 pacientes recibieron el trasplante por fallo ovárico y

tuvieron 11 embarazos y 9 partos, con una tasa de embarazo por trasplante del 23%. Más recientemente Gellert y cols. en 2018 han publicado resultados de la técnica desarrollada en 21 países, con 360 trasplantes ováricos en 318 mujeres. En el 95% de los casos se restauró la función hormonal ovárica. La mitad de los niños nacidos tras el trasplante se consiguió por métodos naturales, y todos salvo un niño, con disposición familiar, nacieron sanos<sup>(48)</sup>.

Son muy escasos los autotrasplantes de tejido ovárico obtenido durante la infancia. Se ha publicado un embarazo en una mujer de 27 años con criopreservación de corteza ovárica a los 13 años, antes del trasplante de precursores hematopoyéticos<sup>(49)</sup>, y en 2016 nació en Europa el primer niño con tejido ovárico criopreservado de una niña y reimplantado en su edad adulta. Respecto a nuestras pacientes con criopreservación ovárica, todavía no se ha procedido al autotrasplante, dado que no han manifestado deseos de hacerlo.

## 6. Cuestiones éticas

Las decisiones en la PF pueden ser difíciles tanto para adultos como para los niños y adolescentes, especialmente aquellos con cáncer, por el estrés del momento del diagnóstico, las limitaciones de tiempo para la toma de decisiones, y la falta de datos, en ocasiones, sobre eficacia.

Respecto a la criopreservación ovárica, en la infancia-adolescencia se presentan problemas éticos únicos, como es el consentimiento informado en un proceso experimental en el que el menor es generalmente incapaz de consentir y la decisión la han de tomar los padres en el interés superior de la menor<sup>(50)</sup>, siempre que las posibilidades de supervivencia sean altas y la fertilidad esté en riesgo. Hay que tener en cuenta que no siempre las opiniones de los padres y de sus hijas van a coincidir. En el proceso de consentimiento informado se deben comunicar los resultados de la técnica que se conozcan hasta el momento, los medios para lograr la maternidad posterior, y especialmente en las niñas con cáncer, decidir cómo se procederá con el tejido gonadal preservado en caso de fallecimiento.

## 7. Conclusiones

La criopreservación ovárica es una opción disponible para niñas y adolescentes jóvenes con alto riesgo de pérdida de su fertilidad, especialmente en aquellas previo al tratamiento del cáncer. La técnica se está aplicando en niñas con otros problemas de salud. Al informar sobre las opciones de preservar la fertilidad en las personas en riesgo, debemos considerar todas las cuestiones éticas que se han planteado. Aunque los datos muestran unos resultados esperanzadores, todavía hemos de considerarla una técnica experimental.

## Referencias Bibliográficas

1. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-10.
2. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, Jacobsen PB, Bepko G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients : a national study of practice behaviours. *J Clin Oncol*. 2009;27:5952-7.
3. Kemertzis MA, Ranjithakumaran H, Hand M, Peate M, Gillam L, McCarthy M, et al. Fertility Preservation Toolkit: A Clinician Resource to Assist Clinical Discussion and Decision Making in Pediatric and Adolescent Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Feb 23 doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001103>.
4. Ehrbar V, Urech C, Rochlitz C, Dällenbach RZ, Moffat R, Stiller R, et al. Fertility Preservation in Young Female Cancer Patients: Development and Pilot Testing of an Online Decision Aid. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2018;7(1):30-36.
5. Algarroba GN, Sanfilippo JS, Valli-Pulaski H. Female fertility preservation in the pediatric and adolescent cancer patient population, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology (2017). <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.10.009>.
6. Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril*. 2016;105(1):6-12.
7. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):727e39.
8. Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;169(1-2):123e31.
9. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):53e67.
10. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6(4):209e18.
11. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:1723-8.
12. Thomas-Teinturier C, Sétchéou Allodji R, Svetlova E, Frey M-A, Oberlin O, Millischer A-E, et al. Ovarian Reserve after Treatment with Alkylating Agents during Childhood. *Hum Reprod*. 2015;30:1437-46.
13. Assi J, Santos J, Bonetti T, Serafini P, Motta E, Chehin MB. Psychosocial benefits of fertility preservation for young cancer patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1131-7>
14. Poirot C, Vacher-Lavenu MC, Helardot P, Guibert J, Brugières L, Jouannet P. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1447-52.
15. Zhou XH, Wu YJ, Shi J, Xia YX, Zheng SS. Cryopreservation of human ovarian tissue: comparison of novel direct cover vitrification and conventional vitrification. *Cryobiology* 2010;60(2):101-5.
16. Li YB, Zhou CQ, Yang GF, Wang Q, Dong Y. Modified vitrification method for cryopreservation of human ovarian tissues. *Chin Med J*. 2007;120(2):110-4.
17. Perdrix A, Macé B, Milazzo JP, Liard-Zmuda A, Baron M, Rives N. Ovarian tissue thawing: a comparison of two conditions. *Fertil Steril*. 2010;93(1):307-10.
18. Wang Y, Xiao Z, Li L, Fan W, Li SW. Novel needle immersed vitrification: a practical and convenient method with potential advantages in mouse and human ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2256-2265.
19. Mazur P. The freezing of biological systems. *Science*. 1970; 168(934):939-49.
20. Martinez-Madrid B, Dolmans MM, Van Langendonck A, Defrère S, Donnez J. Freeze-thawing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1390-4.
21. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, Opsahl M, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;363(9412):837-40.
22. Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril*. 2015;104:1097-8.
23. Gavish Z, Spector I, Peer G, Schlatt S, Wistuba J, Roness H, Meirow D. Follicle activation is a significant and immediate cause of follicle loss after ovarian



- tissue transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35(1): 61–69.
24. Martínez F, on behalf of the International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril.* 2017;108:407–15.
25. Dolmans M-M, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(3):305e14.
26. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen–thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013;99:1514–22.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e9e17.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103:e44e50.
29. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1622e8.
30. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pre-treatment AMH Determines Rate of PostTherapy Ovarian Reserve During and after Chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013;99:477–83.
31. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2059–67.
32. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1129–36.
33. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2012;97:134–40.
34. Mertes H. Let's not forget that many prepubertal girls do have other options besides ovarian tissue cryopreservation. *Human Reprod.* 2015;30:2011–3.
35. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2016;17:567–76.
36. Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:568–76.
37. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum reprod.* 2003;18:117–21.
38. Nahata L, Sivaraman V, Quinn GP. Fertility counseling and preservation practices in youth with lupus and vasculitis undergoing gonadotoxic therapy. *Fertil Steril.* 2016;106:1470–74.
39. Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, et al. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:1029–35.
40. Grynberg M, Bidet M, Benard J, Poulain M, Sonigo C, Cédric-Durnerin I, et al. Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2016;105:13–9.
41. Thakur M, Feldman G, Puscheck EE. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):3–16.
42. Hirshfeld-Cytron J, Gracia C, Woodruff TK. Non-malignant diseases and treatments associated with primary ovarian failure: an expanded role for fertility preservation. *J Womens Health.* 2011;20:1467–77.
43. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1046e54.
44. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(3):325e36.
45. Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a meta-analysis. *Reprod Sci.* 2017;24(8):1111e20.

46. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, Andersen CY Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod*. 2015;30:2838-45.
47. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, et al. FertiPROTEKT network ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*. 2016;31:2031-41.
48. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Andersen CY. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Mar 1. doi: 10.1007/s10815-018-1144-2.
49. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Human Reprod*. 2015;30:2107-9.
50. de Li N, Jayasinghe Y, Kemertzis MA, Moore P, Peate M. Fertility Preservation in Pediatric and Adolescent Oncology Patients: The Decision-Making Process of Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6(2):213-22.
51. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *The Lancet Oncol*. 2005;6:209-18.
52. Algarroba GN, Sanfilippo JS, Valli-Pulaski H. Female fertility preservation in the pediatric and adolescent cancer patient population, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2017 Oct 26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.10.009.

## ACTUALIZACIÓN EN FERTILIDAD

# Futuras terapias celulares en preservación de la fertilidad en niños prepúberes con cáncer o síndromes genéticos

Cristina Eguizabal Argaiz

*Unidad de Investigación en Terapia Celular y Células Madre. Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos, OSAKIDETZA, Bizkaia*

Algunos de los tratamientos que se utilizan para combatir el cáncer en pediatría ocasionan efectos secundarios, entre los que destacan los problemas de fertilidad. Estos pacientes pueden presentar secuelas a largo plazo que incluyen dificultades o imposibilidad de tener descendencia. En los varones, este hecho se produce porque la radioterapia testicular y algunos quimioterápicos dañan las células madre espermatogénicas testiculares. Existen otras patologías de origen genético, como es el síndrome de Klinefelter, que también conlleva problemas de fertilidad.

La imposibilidad de tener descendencia puede afectar mucho a la calidad de vida de los pacientes con Síndrome de Klinefelter, y a los supervivientes de un cáncer pediátrico. Hasta la actualidad las posibilidades para evitar este efecto secundario han sido muy limitadas.

Los varones adultos y adolescentes con desarrollo puberal completo, tienen la opción de congelar muestra de esperma antes de iniciar dichos tratamientos, pero los niños prepúberes no cuentan con esa alternativa, ya que son incapaces de producir espermatozoides maduros que puedan ser conservados. Por este motivo, hemos instaurado de forma pionera a nivel nacional, un programa de preservación de fertilidad para pacientes pediátricos.

La base de este programa consiste en guardar/congelar en nuestro Banco de Tejidos parte del tejido testicular de estos niños (con sus células madre espermatogénicas inmaduras) antes de que inicien un tratamiento que pudiera resultar tóxico a ese nivel y

expandir en un futuro, estas células madre del testículo.

El objetivo de este programa es que, si en el futuro el paciente tiene disminuida su fertilidad, se le pueda realizar una fecundación in vitro a su pareja a partir de la muestra congelada, o incluso un autotrasplante del tejido y/o sus células madre espermatogénicas al mismo paciente. El objetivo final de esta segunda opción es que el tejido/células una vez insertado, reinicie la maduración de las células reproductoras y sea capaz de producir espermatozoides maduros con capacidad para fecundar.

## Referencias Bibliográficas

1. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, Mitchell RT, Pennings G, Rives N, Tournaye H, van Pelt AM, Eichenlaub-Ritter U, Schlatt S; ESHRE Task Force On Fertility Preservation In Severe Diseases. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Hum Reprod. 2015; 30(11):2463-75.
2. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Martínez F; International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Fertil Steril. 2017 Sep; 108(3): 407-415.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.024>. Epub 2017 Jul 21.



## ENDOCRINOLOGÍA NEONATAL

# Hiperinsulinismo Congénito: nuevas terapias médicas

María Asunción Salomón Estébanez

*Central Manchester University Hospitals. Manchester (UK)*

## Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia severa y persistente en el recién nacido y en el niño. Se produce debido a una secreción inapropiada y excesiva de insulina, de manera independiente a los niveles sanguíneos de glucosa. Debido a esta elevación de insulina, hay una inhibición de la glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis, de forma que los pacientes con HC son incapaces de generar cuerpos cetónicos, el sustrato energético alternativo para el cerebro en ausencia de glucosa. Así, estos pacientes están sometidos a un elevado riesgo hipoglucemia hipocetósica grave que puede ocasionar secuelas neurológicas irreversibles<sup>(1-3)</sup>.

Los episodios de hipoglucemia son severos e impredecibles, generalmente refractarios al soporte nutricional por vía enteral y se suele requerir la administración de soluciones con elevada concentración de glucosa a través de un catéter venoso central (velocidad de infusión de glucosa de hasta 15-20 mg/kg/min) para mantener glucemias adecuadas<sup>(4)</sup>.

## Etiología

El HC representa una enfermedad heterogénea, con formas transitorias y persistentes. El HC transitorio generalmente está asociado a factores de riesgo como prematuridad, estrés perinatal, etc. y responde al tratamiento médico convencional. En el HC persistente se encuentran alteraciones genéticas en el 45-55% de los casos<sup>(5,6)</sup>. Las mutaciones más frecuentemente asociadas al HC persistente se producen en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican respectivamente las subunidades SUR1 y Kir 6.2 del canal de potasio sensible a ATP (canal  $K_{ATP}$ ). Se han descrito otras mutaciones asociadas a HC con menor frecuencia:

*GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF1A, HNF4A, UCP2, HK1, PMM2, PGM1 FOXA2, CACNA1D*<sup>(7)</sup>.

El canal  $K_{ATP}$  es fundamental en la regulación de la secreción de insulina en la célula  $\beta$  pancreática. Mutaciones en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* ocasionan una pérdida de función del canal  $K_{ATP}$ , una despolarización continuada de la membrana plasmática, apertura del canal de calcio dependiente de voltaje con el consiguiente influjo de calcio y exagerada secreción de insulina<sup>(8)</sup>.

## Clasificación histológica

Histológicamente se diferencian dos grandes grupos de HC: el difuso y el focal. En el HC difuso todas las células  $\beta$  del páncreas están afectadas y la forma más frecuente y grave está causada por mutaciones homocigotas en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*. En el HC focal solo una pequeña área del páncreas está afectada (generalmente menor de 10 mm de diámetro) y se produce cuando hay una mutación en el alelo paterno en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* y además se produce un segundo evento independiente de pérdida somática de la región 11p15 del alelo materno en la lesión focal<sup>(9)</sup>.

En algunos casos, la histología pancreática no se corresponde con la apariencia típica de enfermedad difusa o focal y se han descrito también formas atípicas en las que islotes con signos de hiperplasia se intercalan con islotes histológicamente normales<sup>(10)</sup>.

El HC focal se cura tras la resección quirúrgica del área afectada, mientras que el difuso es susceptible de requerir pancreatectomía subtotal en caso de no responder al tratamiento médico. Es por esto fundamental intentar establecer el diagnóstico de HC focal mediante un PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA en casos con

mutación recesiva en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* de origen paterno.

### Manejo terapéutico inicial

El manejo de pacientes con HC constituye un gran reto e incluye terapias médicas, quirúrgicas y a veces combinación de ambas. El principal objetivo del tratamiento es mantener niveles adecuados de glucemia (> 65 mg/dl) y así evitar posibles secuelas neurológicas. La elevación de la glucemia se puede conseguir administrando glucosa exógena (por vía enteral y/o parenteral) o aumentando la producción de glucosa endógena con fármacos que estimulen la glucogénesis y gluconeogénesis como el glucagón. Por otra parte, fármacos que inhiban la secreción de insulina en las células  $\beta$  del páncreas como el diazóxido o los análogos de la somatostatina, también son de gran utilidad en pacientes con HC.

A pesar de los avances diagnósticos acontecidos en la última década (estudio genético y PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA), las estrategias terapéuticas siguen siendo limitadas, los tratamientos médicos disponibles no son siempre eficaces y pueden producir graves complicaciones. La pancreatectomía subtotal sigue siendo la única opción terapéutica para algunos pacientes y está asociada con una alta tasa de diabetes e insuficiencia pancreática exocrina. Desafortunadamente la enfermedad sigue produciendo secuelas neurológicas graves (epilepsia, retraso del desarrollo psicomotor, parálisis cerebral, etc.) en hasta un 40% de los casos <sup>(1-3)</sup>.

### Fármacos para el tratamiento de HC

#### Diazóxido

Es el fármaco de primera línea para el tratamiento del HC y el único aprobado por la FDA para el tratamiento del HC en niños. Actúa uniéndose a la subunidad SUR1 del canal  $K_{\text{ATP}}$  abriendo el canal y por tanto reduciendo la secreción de insulina. Es efectivo en todas las formas de HC donde el canal  $K_{\text{ATP}}$  está intacto, por esto pacientes con mutaciones recesivas (y algunas dominantes) en *ABCC8* o *KCNJ11* no responden al diazóxido. Debido al riesgo de sobrecarga hídrica se debe asociar al diurético clorotiazida, sobre todo en el periodo neonatal (ver tabla 1).

La respuesta al diazóxido es clave para enfocar el diagnóstico genético y manejo posterior de la enfermedad. Si no hay respuesta a altas dosis de diazóxido (15 mg/kg/día), ha de hacerse estudio genético urgente ya que es muy probable que exista una mutación en el canal  $K_{\text{ATP}}$  (80-90% de los casos). Si el estudio genético determina la presencia de mutación heterocigota paterna o “de novo” en *ABCC8* o *KCNJ11* se debe realizar un PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA para intentar establecer el diagnóstico de HC focal que se resuelve con resección quirúrgica de la lesión. En caso

de mutación homocigota, heterocigota materna o heterocigota compuesta, el fármaco de segunda línea es el octreótido u otros análogos de la somatostatina. Si no se halla mutación genética causante de HC y el paciente no responde al tratamiento médico, también estará indicada la realización de PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA <sup>(4)</sup>.

#### Octreótido

El octreótido es un análogo de la somatostatina, que actúa principalmente uniéndose a los receptores 2 y 5, reduciendo la secreción de varias hormonas (GH, TSH, gastrina, GIP, motilina, etc.). La reducción en la secreción de insulina se produce a través de varios mecanismos: produciendo una estabilidad en la membrana plasmática de la célula  $\beta$  a través de la interacción con varios canales iónicos, así como produciendo una inhibición de la exocitosis de los gránulos de insulina <sup>(11)</sup>.

La vida media del octreótido es relativamente corta (sobre 100 minutos), por lo que se debe administrar a través de múltiples inyecciones subcutáneas diarias (generalmente cada 6 horas) o en infusión continua IV o SC (a través de una bomba de insulina) <sup>(12,13)</sup>.

#### Análogos de la somatostatina de acción prolongada

El uso de octreótido a largo plazo es muy exigente para el paciente y la familia, debido a las múltiples inyecciones diarias o a los problemas derivados del manejo de la bomba de insulina si se usa en infusión continua subcutánea, lo que puede impactar negativamente en la adherencia al tratamiento, así como en la calidad de vida del paciente y sus familias.

Existen dos análogos de la somatostatina de acción prolongada: LAR-octreótido (Long Acting Release Octreotide) y lanreótido autogel. Su gran ventaja es que se administran cada 4-6 semanas y su eficacia en niños con HC ha sido descrita en varias publicaciones <sup>(15-18)</sup>.

El lanreótido autogel es una preparación de depósito en solución acuosa supersaturada que se administra cada 28 días en forma de inyección subcutánea profunda. Es eficaz desde 30 minutos después de su administración, alcanzando un pico de concentración máxima el primer día, con una lenta y gradual reducción de las concentraciones séricas hasta los 28 días.

El LAR-octreótido contiene los pépticos activos en microesferas de polímero biodegradable, que permiten que el fármaco sea liberado lentamente en un periodo de 4 semanas. Se administra por vía intramuscular y después de su administración, la concentración plasmática de octreótido permanece muy baja durante las primeras 2 semanas, para luego elevarse rápidamente

Tabla 1. Fármacos disponibles para el tratamiento del HC.

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
<b>Diazóxido</b>	oral	5-15 mg/kg/día en 3 dosis	Abre el canal $K_{ATP} \rightarrow$ Reduce la secreción de insulina	<b>Frecuentes:</b> hipertricosis, retención hídrica. <b>Raros:</b> leucopenia, trombocitopenia, hiperuricemia, hiperglucemia, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar
<b>Clorotiazida</b>	oral	7-10 mg/kg/día en 2 dosis	Previene la retención hídrica. Efecto sinérgico con diazóxido en el canal $K_{ATP}$	Hiponatremia, hipocalcemia
<b>Octreótido</b>	IV/SC	5-25 $\mu$ g/kg/día en 3-4 dosis, 35-50 $\mu$ g/kg/día en algunos centros	Activa SSTR2 y SSTR5. Estabiliza la membrana plasmática, inhibe la movilización del calcio $\rightarrow$ reduce la secreción de insulina	<b>Agudos:</b> anorexia, náuseas, diarrea, hepatitis, QT largo, taquifilaxis, enterocolitis necrotizante. <b>A largo plazo:</b> colelitiasis y supresión de hormonas hipofisarias
<b>Lanreótido/Octreótido-LAR</b>	SC profundo/IM	dosis acumulativa de octreótido al mes o dosis total de 15-60 mg cada 4 semanas	Igual que el octreótido	Similar al octreótido, pero efectos a largo plazo desconocidos
<b>Nifedipino</b>	oral	0.25-2.5 mg/kg/día en 2-3 dosis	Inhibe los canales de calcio de la célula $\beta$ - pancreática	Hipotensión
<b>Glucagón</b>	IM IV/SC	0.5-1.0 mg 5-20 $\mu$ g/kg/h	Estimula glucogenólisis y gluconeogénesis	Náuseas, vómitos, eritema necrolítico migratorio
<b>Sirolimus</b>	oral	1 mg/m <sup>2</sup> /día en 1 ó 2 dosis, ajustar de acuerdo a los niveles	Inhibidor de mTOR. Inhibe la secreción de insulina y la proliferación de las células $\beta$	Inmunosupresión, infecciones, mucositis, hiperlipidemia, hipertransaminasemia, trombocitosis, disfunción renal, neumonitis, enteropatía, etc.

te alcanzando un *plateau*, que permanece estable entre los días 14 y 42.

### Nifedipino

Es un antagonista del canal del calcio, que “in vitro” ha demostrado reducir la secreción de insulina; sin embargo, la experiencia “in vivo” no ha sido tan satisfactoria. A pesar de que hay varias publicaciones de casos aislados con buena respuesta a este tratamiento <sup>(19,20)</sup> un estudio reciente sugiere su ineficacia en pacientes con HC causado por mutaciones en ABCC8 <sup>(21)</sup>.

### Tratamientos nuevos y posibles futuras terapias

Muchos de los pacientes con HC difuso que no responden al diazóxido requerirán una pancreatomec

subtotal. En algunos pacientes (40-59%) <sup>(22)</sup> la hipoglucemia puede persistir tras la cirugía, así que se necesitan nuevos tratamientos médicos para intentar evitar la pancreatomec subtotal, que no siempre es curativa y produce importantes secuelas (en el 98% de los casos se desarrollará diabetes mellitus a los 14 años de la intervención) <sup>(22)</sup>.

### Sirolimus

Los inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin) sirolimus y everolimus son agentes inmunosupresores con capacidades antiproliferativas que están aprobados para la prevención del rechazo del trasplante renal en niños de mayor de 13 años.

El sirolimus, también conocido como rapamicina, forma parte de un complejo que se une e inhibe a la

quinasa intracelular serina-treonina mTOR, que juega un papel importante en la regulación del metabolismo, el crecimiento y la proliferación celular. La vía de señalización mTOR esta anormalmente activada en varias neoplasias, incluyendo el insulinoma. El uso con éxito de fármacos inhibidores de mTOR en pacientes con insulinoma sugirió el papel del sirolimus y everolimus en la reducción de la proliferación de las células  $\beta$  y la inhibición de la secreción de insulina <sup>(23)</sup>.

El sirolimus se ha empezado a usar recientemente en pacientes con HC cuando el tratamiento con diazóxido y análogos de la somatostatina no resulta eficaz <sup>(23)</sup>. El mecanismo de acción en el HC aún no está del todo claro, aunque se sugiere que podría actuar por debajo de la vía de señalización del receptor de insulina y de otras vías que controlan el metabolismo energético, produciendo una supresión de la proliferación y reducción de la masa de células  $\beta$ , una disminución de la secreción de insulina y una resistencia periférica a la insulina.

Debido a sus efectos inmunosupresores y otros posibles efectos secundarios, es necesario medir los niveles sanguíneos regularmente, que se han de mantener en el rango terapéutico (entre 5-15 ng/ml).

Desde la publicación de los cuatro primeros casos de HC tratados con sirolimus, ha habido varias publicaciones aisladas describiendo su eficacia y seguridad en niños con HC <sup>(23-25)</sup>. En una reciente publicación en 10 pacientes con HC tratados con sirolimus o everolimus, solo se demostró eficacia en el 30% de los casos, con evidencia de efectos adversos importantes <sup>(26)</sup>. Se requieren más estudios, a ser posible ensayos clínicos, para valorar la eficacia de los inhibidores de mTOR en pacientes con HC.

### **Exendina-(9-39)**

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una incretina secretada por las células L intestinales en respuesta a la ingesta y es un potente estímulo para la secreción de insulina postprandial. El receptor de GLP-1 esta constitutivamente activado en islotes pancreáticos de ratón a los que les falta el canal  $K_{ATP}$ . La exendina-(9-39), un agonista inverso del receptor de GLP-1, inhibe la secreción de insulina inducida por GLP-1 y aumenta los picos de glucosa postprandial en adultos sanos <sup>(27)</sup>.

De León y cols <sup>(28,29)</sup> han demostrado que en adolescentes y adultos con HC causado por defectos en el canal  $K_{ATP}$  la infusión continua de exendina-(9-39) aumenta la glucosa en ayunas, previniendo los episodios de hipoglucemia. Además, recientemente demostraron que la exendina-(9-39) evita la hipoglucemia secundaria a la ingesta de proteínas en niños con HC por mutaciones en el canal  $K_{ATP}$ . Actualmente se están evaluando los efectos de una dosis única IV de

exendina-(9-39) en los requerimientos de glucosa en niños con HC no respondedores al diazóxido.

### **Anticuerpo contra el receptor de insulina**

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con un anticuerpo monoclonal alostérico que se une con alta afinidad al receptor de insulina, para así reducir el efecto de la misma. Estudios preclínicos que examinan el efecto de este anticuerpo en el metabolismo de la glucosa en un modelo de ratón con HC por alteración del canal  $K_{ATP}$  han demostrado un incremento significativo de la glucemia en ayunas <sup>(30)</sup>. Se ha completado la fase 1 del estudio en individuos normales y la fase 2 del ensayo se está llevando a cabo en pacientes con HC <sup>(31)</sup>. Las preparaciones actuales son intravenosas, pero ofrecen la promesa de vías más aceptables de administración y la posibilidad de evitar la pancreatectomía subtotal y diabetes de por vida.

### **Glucagón líquido**

El glucagón se usa para la estabilización inicial de la hipoglucemia. En situaciones de emergencia, se puede administrar glucagón IM (0.5-1 mg). También se puede usar en infusión continua por vía IV o subcutánea pero su uso a largo plazo está limitado ya que precipita en los sistemas de infusión.

Sin embargo, se ha desarrollado una formulación de glucagón líquido, estable a temperatura ambiente que posibilita la administración como infusión continua subcutánea a través de bombas de insulina. Actualmente se está evaluando su eficacia en un ensayo clínico en niños con HC que no responden al diazóxido <sup>(31)</sup>.

### **Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)**

Los ácidos grasos poliinsaturados se han usado como un suplemento alimenticio en el manejo de pacientes con HC tratados con diazóxido <sup>(32)</sup>. Pese a que los efectos son modestos en un estudio piloto, los PUFA son seguros y se pueden usar como tratamiento coadyuvante, siendo improbable que interfieran con otros fármacos. Se necesitan más estudios para determinar si los PUFA pueden ser usados de forma generalizada en la práctica clínica.

**Otros** nuevos enfoques terapéuticos que pueden resultar prometedores son las chaperonas de los canales  $K_{ATP}$  defectuosos o los agonistas altamente selectivos de la somatostatina.

### **Referencias Bibliográficas**

1. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107(3):476-9.

2. Meissner T, Wendel U, Burgard P, et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(1):43-51.
3. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, et al. Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol.* 2013;4:60.
4. Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, et al. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol.* 2013;78(6):803-813.
5. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:557-564.
6. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(6):717-26.
7. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017; 9(Suppl 2):69-87.
8. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev.* 2004;84:239-275.
9. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998;102:1286-1291.
10. Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3785-3793.
11. Kailey B, van de Bunt M, Cheley S, et al. SSTR2 is the functionally dominant somatostatin receptor in human pancreatic  $\beta$ - and  $\alpha$ -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(9):E1107-E1116.
12. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, et al. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 1993;123(4):637-43.
13. Demirbilek H, Shah P, Arya VB, et al. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3660-7.
14. Kühnen P, Marquard J, Ernert A, et al. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2012;78:106-112.
15. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, et al. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2312-2317.
16. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol* 2012;166:333-339.
17. Corda H, Kummer S, Welters A, et al. Treatment with long-acting lanreotide autogel in early infancy in patients with severe neonatal hyperinsulinism. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:108.
18. van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, et al. A multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):82-89.
19. Baş F, Darendeliler F, Demirkol D, et al. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:873-878.
20. Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M, et al. A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6:119-121.
21. Güemes M, Shah P, Silvera S, Morgan K, Gilbert C, Hinchey L, Hussain K. Assessment of Nifedipine Therapy in Hyperinsulinemic Hypoglycemia due to Mutations in the ABCC8 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:822- 830.
22. Beltrand J, Caquard M, Arnoux J-B, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care.* 2012;35:198-203.
23. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1131-7.
24. Abraham MB, Shetty VB, Price G, et al. Efficacy and safety of sirolimus in a neonate with persistent hypoglycaemia following near-total pancreatectomy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:1391-1398.
25. Al-Balwi R, Al-Atawi M, Al-Otaibi A, et al. Sirolimus in the treatment of three infants with diffuse congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:1013-1017.
26. Szymanowski M, Estebanez MS, Padidela R, et al. mTOR Inhibitors for the Treatment of Severe

Congenital Hyperinsulinism: Perspectives on Limited Therapeutic Success. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4719-4729.

27. Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999;48:86-93.

28. De León DD, Li C, Delson MI, et al. Exendin-(9-39) corrects fasting hypoglycemia in SUR-1<sup>-/-</sup> mice by lowering cAMP in pancreatic beta-cells and inhibiting insulin secretion. *J Biol Chem.* 2008;283:25786-25793.

29. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, et al. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel. *Diabetes.* 2012;61:2585-2591.

30. Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, et al. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs.* 2014;6: 262-72.

31. De Leon DD, Stanley CA. Congenital hypoglycemia disorders: new aspects of etiology, diagnosis, treatment and outcomes: highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia, April 2016. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 3-9.

32. Skae M, Avatapalle HB, Banerjee I, et al. Reduced glycemic variability in diazoxide-responsive children with congenital hyperinsulinism using supplemental Omega-3-polyunsaturated fatty acids; a pilot trial with MaxEPA(R.). *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:31.



## ENDOCRINOLOGÍA NEONATAL

# Tratamiento prenatal de la HSC

María Clemente León<sup>1</sup>, Beatriz Puga González<sup>2</sup>, Ariadna Campos Martorell<sup>1</sup>,  
Diego Yeste Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
Barcelona

<sup>2</sup>Psicóloga Centro "Andrea Prader". Hospital Infantil Univesitario Miguel Servet. Zaragoza

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva producida por un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. En el 90-95% de los casos se debe a un déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. En la HSC por déficit de 21-hidroxilasa la síntesis de cortisol y aldosterona son insuficientes lo que lleva a un aumento de la secreción de ACTH. Este aumento de ACTH estimula la síntesis esteroidea suprarrenal aumentando los precursores previos al defecto enzimático y la síntesis de andrógenos. En la forma clásica de la enfermedad la hiperproducción androgénica fetal provoca una virilización de los genitales externos en las niñas recién nacidas.

## 1. Fundamento y pauta de administración

El tratamiento prenatal tiene como objetivo evitar la virilización del feto 46, XX afectado. Para ello es necesario frenar la hiperproducción androgénica suprarrenal antes de que se produzca la diferenciación de los genitales externos.

El tratamiento consiste en administrar dexametasona a la madre desde las primeras semanas de embarazo. La dexametasona se une mínimamente a la proteína transportadora de cortisol en sangre materna y no se inactiva por la 11-deshidrogenasa placentaria a diferencia de la hidrocortisona. Atraviesa por tanto la placenta y suprime la secreción de ACTH fetal con mayor vida media que otros esteroides sintéticos<sup>(1)</sup>. La dosis considerada óptima es de 20 mcg/kg/día para el peso materno pregestacional, preferentemente debe ser dividida en 2 o 3 dosis y no debe sobrepasar 1.5 mg al día.

Esta dosis supone aproximadamente 6 veces las necesidades fisiológicas de glucocorticoides maternos y 60 veces las del feto. Aunque no se han realizado estudios con dosis más bajas, algunos autores postulan

que esta dosis podría ser reducida si la dexametasona fuera mal tolerada en la madre<sup>(2)</sup>.

Para que el tratamiento sea eficaz debe administrarse previo a la diferenciación de los genitales externos y por tanto antes de que pueda conocerse el cariotipo fetal. Debe iniciarse tan pronto como se conozca que la mujer está embarazada y antes de las 9 semanas de gestación. El tratamiento se suspende en caso de que el feto sea 46, XY o si es 46, XX no afecto.

El problema y la controversia radica en que existe un potencial riesgo de teratogenia para un tratamiento del que no todos los expuestos se beneficiarán, por lo que es fundamental para minimizar el posible riesgo disminuir el tiempo de exposición al fármaco. La detección del gen SRY de origen fetal en plasma materno permite establecer de forma precoz el sexo fetal (a partir de la 6ª semana). Si el SRY es positivo indica sexo fetal masculino y si es negativo (no se detecta el gen SRY en plasma materno y por tanto el feto sería femenino) debe repetirse en la 10ª semana (momento en que la prueba alcanza una sensibilidad del 100%) para confirmar el resultado negativo. Cuando el sexo es femenino el tratamiento se continuará únicamente si éste está afectado, por lo que sobre la 10ª semana fetal se realizará toma de muestra de vellosidades coriales para confirmar el cariotipo 46,XX y realizar el estudio genético (estado mutacional: no portador / portador / afectado). Cuando no es posible, por motivos técnicos, realizar una biopsia de vellosidades coriales se realizará amniocentesis entre la 12ª y 15ª semanas. El diagnóstico molecular antes de las 9 semanas del gen *CYP21A2* es posible en DNA fetal de sangre periférica materna por técnicas de secuenciación masiva de los haplotipos de probando, padres y feto, aunque esta técnica no está accesible en nuestro medio<sup>(3)</sup>.

## 2. Eficacia y seguridad

El tratamiento prenatal con dexametasona fue introducido en Francia en 1978<sup>(4)</sup> por el grupo de Forest y en EEUU en 1986 por el grupo de M. New, en nuestro país se ha utilizado desde 1987. Ha demostrado ser eficaz para reducir significativamente la virilización de la niña con déficit de 21-hidroxilasa, evitando con ello tratamientos quirúrgicos y el impacto familiar que ocasiona el nacimiento de una niña con genitales masculinizados. Puede considerarse como el primer tratamiento con éxito de un error innato del metabolismo.

Este tratamiento ha sido motivo de controversia y debate ya que existe un potencial riesgo de teratogenia para un tratamiento del que solo el 12.5 % de los expuestos se beneficiarán (no se beneficiarán los varones y los fetos femeninos no afectados). La probabilidad de ser un feto femenino afecto es de 1 cada 8 gestaciones, por lo que supone exponer innecesariamente a dexametasona a 7 de cada 8 fetos. La dexametasona es un fármaco descrito como teratogénico en modelos animales, con potenciales efectos secundarios a largo plazo no bien conocidos. Sobre la madre gestante puede producir algunos efectos secundarios en general bien tolerados<sup>(5)</sup>.

La revisión de la literatura demuestra la eficacia del tratamiento prenatal con dexametasona al reducir significativamente la virilización de la niña con déficit de 21-hidroxilasa. Los estudios del grupo de M. New sobre un total 719 gestaciones en las que realizó estudio prenatal (392 tratadas y de ellas 63 fetos femeninos tratados hasta término) muestran que el estadio de Prader de los fetos tratados hasta término fue de media 1.70 frente a 3.73 de los no tratados. La introducción tardía del tratamiento (después de la 8ª semana de gestación) y el mal cumplimiento se relacionaron con la falta de efecto<sup>(1, 6, 7)</sup>. La experiencia de nuestra Unidad y la de otras Unidades de nuestro país corroboran estos resultados.

La preocupación inicial sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento prenatal con dexametasona deriva de estudios en animales y de estudios que originariamente provienen de otras patologías en la que se utilizaron dosis altas de dexametasona y al final de la gestación<sup>(8-10)</sup>. Estudios en modelos animales expuestos a dosis altas de dexametasona intra-útero han descrito efectos adversos en el desarrollo cerebral y especialmente afectando a la memoria, junto con efectos en el desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal que llevan a potenciales efectos adversos a largo plazo en la tensión arterial, regulación de la glucemia y crecimiento. Así mismo se han descrito malformaciones como paladar hendido, degeneración placentaria y muerte fetal<sup>(11, 12)</sup>. Cabe destacar que los estudios en animales no son totalmente extrapolables al humano ya que, por ejemplo, en la rata el ligando al receptor de glucocorticoides más activo es la corticosterona.

Los estudios en sujetos tratados prenatalmente con dexametasona han demostrado un crecimiento pre y postnatal normal. En los estudios de grupo de M. New en que se valoraron 600 gestaciones no se evidenciaron diferencias significativas en peso, talla y perímetro cefálico entre RN tratados versus los hermanos no afectados y no tratados. No se detectó mayor incidencia de abortos ni de muertes fetales y el crecimiento postnatal fue normal. No se describen tampoco casos de labio leporino<sup>(1, 13, 14)</sup>. Las series del grupo francés confirman estos resultados<sup>(15, 16)</sup> (258 gestaciones con diagnóstico prenatal, 154 fetos tratados).

El estudio de seguimiento a largo plazo del grupo sueco en 44 gestaciones tratadas con dexametasona confirma la ausencia de efectos adversos atribuidos a la dexametasona (crecimiento pre y postnatal normal, ausencia de malformaciones congénitas). Sin embargo, en el grupo tratado encuentran mayor número de complicaciones, no pudo establecerse una relación causal evidente con la dexametasona (retraso de crecimiento en una gestación con preeclampsia, retraso en desarrollo psicomotor en paciente con padres consanguíneos, ...)<sup>(17)</sup>.

Recientemente ha sido publicado un caso de fisura palatina en una paciente afecta de HSC y que recibió tratamiento hasta término<sup>(18)</sup>. Hasta este momento no se había descrito ningún caso en humanos en los más de 600 fetos tratados reportados en la literatura.

### *Efectos cognitivos*

Globalmente no se han encontrado diferencias en inteligencia entre los sujetos expuestos a dexametasona y los controles aunque si algunas alteraciones en algunas de las pruebas de memoria que conviene matizar. Destacar los estudios del grupo sueco que reabrieron el debate sobre el riesgo a largo plazo del tratamiento prenatal.

En un estudio en que se realiza evaluación neuropsicológica a 26 sujetos tratados (22 tratamiento solo en primer trimestre) y 35 controles de edades entre 7 a 17 años de edad, no se encontraron diferencias entre tratados y no tratados en inteligencia, lateralidad, memoria inmediata y memoria a largo plazo. Sin embargo, los niños no afectados presentaron resultados significativamente inferiores a los controles en el test de memoria de trabajo verbal, además de peor autoevaluación del rendimiento escolar y más ansiedad social<sup>(19)</sup>. Destacar que solo se encontraron diferencias significativas en 1 de las 3 pruebas aplicadas. La prueba en la que se encontraron diferencias se denomina prueba de Dígitos y es una prueba lábil en la que los sujetos tienden a bloquearse debido a la ansiedad que les genera la realización de la prueba, mientras que las otras dos pruebas en las que no se observaron diferencias significativas son más estables. En el estudio del mismo grupo publicado 1 año más tarde,



realizaron entrevistas a los padres y encuentran que los pacientes tratados son descritos como más sociables que los controles sin diferencias significativas en psicopatología, rendimiento escolar, funcionamiento adaptativo o trastornos de conducta<sup>20</sup>. El último estudio publicado por este grupo, mediante cuestionarios contestados por los padres, concluye que los sujetos no afectados que fueron tratados con dexametasona durante el primer trimestre de gestación parecen estar bien adaptados sin problemas emocionales o de conducta relevantes y que incluso presentan puntuaciones más bajas en ítems que valoran ansiedad ante nuevas situaciones sociales<sup>(21)</sup>.

Un estudio multicéntrico en 140 niños y niñas de 5-12 años (67 expuestos) y 20 niños y niñas de 11-24 años (7 expuestos) no evidencia efectos adversos cognitivos, incluyendo la memoria de trabajo verbal, tras la exposición a dexametasona durante un periodo corto de tiempo. En este trabajo el grupo de niñas tratadas afectas de HSC (8 tratadas vs 15 no tratadas) presentaron puntuaciones más bajas en 2 de los 8 test neuropsicológicos, sin embargo dada la variabilidad de los hallazgos cognitivos en las pacientes con HSC no expuestas a dexametasona, este resultado no puede atribuirse con seguridad al tratamiento prenatal con dexametasona. Se hacen necesarios estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados<sup>(22, 23)</sup>.

### Seguridad en gestantes

En general el tratamiento con dexametasona es bien tolerado por la gestantes. En el estudio mencionado en 600 gestaciones no se evidenciaron efectos adversos significativos o duraderos en las gestantes<sup>(3-6)</sup>. Se describe una mayor ganancia ponderal en las mujeres que recibieron tratamiento así como mayor presencia de estrías y de edema. Tampoco se ha observado una mayor prevalencia de diabetes gestacional o de hipertensión arterial. En general puede decirse que el tratamiento en la gestante se asocia con complicaciones maternas leves y manejables y no suponen un gran riesgo materno. No obstante, es necesario realizar una monitorización exhaustiva de la gestante en tratamiento.

### 3. Posicionamiento de sociedades científicas

Las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología 2010 revisadas y avaladas por la ESPE recomiendan que el tratamiento con dexametasona sea considerado un tratamiento experimental a realizar en centros capaces de recolectar los datos seguimiento de un número suficiente de pacientes<sup>(24)</sup>. El grupo de Suprarrenal de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ante la escasa evidencia sobre los riesgos del tratamiento y dadas las implicaciones de la virilización de la mujer afecta, recomienda este tratamiento tras consentimiento informado, minimizando al máximo el

tiempo de exposición y siempre que se realice en centros con equipos experimentados y con programas de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados<sup>(25)</sup>.

### 4. Tratamiento prenatal del déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa.

La misma aproximación en el diagnóstico y tratamiento prenatal se aconseja en las familias con déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa<sup>(26)</sup>.

### Referencias Bibliográficas

1. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5651-5657.
2. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R167-R181.
3. New M, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KCA, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1022-1030.
4. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984; 105:799-803.
5. Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:436-44.
6. New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. "An Update on Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia". *Seminars in Reproductive Medicine* 2012; 30:396-9.
7. New M, Yau M, Lekarev O, Lin-Su K, Parsa A, Pina C, Yuen T, Khattab A. Congenital Adrenal Hyperplasia. *ENDOTEXT* 2017. Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. [www.endotext.org](http://www.endotext.org).
8. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. 2004 Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 350:1304-13.
9. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 Suppl 3:U49-62.

10. Seckl JR, Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997; 277:1077-9.
11. Slotkin TA, Zhang J, McCook EC, Seidler FJ. Glucocorticoid administration alters nuclear transcription factors in fetal rat brain: implications for the use of antenatal steroids. *Brain Res Dev Brain Res* 1998; 111:11-24.
12. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 53:157-67.
13. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007; 67: 53-60.
14. New M, Carlson A, Obeid J, et al. Update: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies. *Endocrinologist* 2003; 13:233-239.
15. Forest MG, Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families. *Endocrinologist* 2003; 13:252-259.
16. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, Houang M et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1180-1188.
17. Lajic S, Wedell A, Bui T, Ritzen E, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3872-80.
18. Rijk Y, van Alfen-van der Velden J, Claahsen-van der Grinten HL. Prenatal Treatment with Dexamethasone in Suspected Congenital Adrenal Hyperplasia and Orofacial Cleft: a Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;15: 21-25.
19. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:542-548.
20. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T et al. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioral problems ?. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:309-316.
21. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Evaluation of behavioral problems after prenatal dexamethasone treatment in Swedish adolescents at risk of CAH. *Hormones and Behavior* 2016; 85: 5-11.
22. Meyer-Bahlburg H, Dolezal C, Haggerty R et al. Cognitive and educational outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012;167:103-10.
23. Hormonal and Genetic Basis of Sexual Differentiation Disorders and Hot Topic in Endocrinology. Proceedings of the 2nd World Conference. New MI, Simpson JL (eds). Springer 2011.
24. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4133-4160.
25. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A; en representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87: 116.e1-116.e10.
26. Motaghedi R, Betensky BP, Slowinska B, et al. 2005 Update on the prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:133-42.

## ENDOCRINOLOGÍA NEONATAL

# Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos

Francisco Javier Rodríguez Contreras<sup>1</sup>, Ángel Campos Barros<sup>2</sup>, Isabel González Casado<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid

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

<sup>3</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## Introducción

El término hipopituitarismo hace referencia a la insuficiente secreción de una o varias hormonas hipofisarias. Cuando la alteración afecta exclusivamente a un único eje hipofisario hablamos de deficiencia aislada, y cuando afecta a dos o más ejes, de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH). Esta insuficiente función de la hipófisis puede deberse a un defecto hipotalámico o a una alteración propiamente hipofisaria.

Existen pocos datos sobre la epidemiología del hipopituitarismo, si bien un estudio español realizado en adultos estableció en 1999 una prevalencia de 45,5 casos/100.000 habitantes, y una incidencia de 4,2 casos/100.000 habitantes y año <sup>(1)</sup>.

Según el problema esté o no presente en el momento del nacimiento, hablamos de hipopituitarismo congénito (HC) o adquirido. Entre las causas adquiridas se encuentran tumores, enfermedades infiltrativas, traumatismos, autoinmunidad... Entre las causas congénitas se incluyen, en principio, la patología perinatal (hipoxia perinatal, parto traumático) y las alteraciones genéticas.

En este trabajo nos centraremos en el HC, y en concreto en los avances desde el punto de vista de la etiología genética.

## Visión tradicional

La concepción tradicional de la etiología genética del HC ha sido, al igual que ha ocurrido con muchas otras patologías en un primer momento, la de una etiología probablemente monogénica y de herencia mendeliana con penetrancia completa (todos los portadores expresan un fenotipo patológico), capaz de explicar

un fenotipo más o menos homogéneo y predecible. A esto contribuyeron las publicaciones que describían los primeros pacientes en los que se encontraba alguna variante patogénica en los genes *PROP1*, *POU1F1* (antes llamado *PIT1*), *LHX3*, *LHX4* y *HESX1*. En estos casos, la herencia mendeliana, ya fuera dominante o recesiva, era la norma y la patología de los pacientes quedaba claramente justificada por los hallazgos genéticos.

Pero con el paso de los años hemos podido comprobar que únicamente un porcentaje muy bajo de los pacientes con HC estudiados muestran alteraciones en alguno de estos genes que puedan explicar su fenotipo patológico <sup>(2-5)</sup>.

Sobre el fenotipo clínico, además de ser concebido inicialmente como relativamente homogéneo y predecible, pronto fue establecida una diferenciación bastante estanca entre los casos con alteración en factores de transcripción “tempranos” (como *LHX3*, *LHX4* o *HESX1*), capaces de dar lugar a alteraciones extra-hipofisarias de manera sindrómica, y los casos con alteración en factores de transcripción “tardíos” (como *PROP1* y *POU1F1*), dando éstos lugar a cuadros clínicos exclusivamente de disfunción hipofisaria <sup>(6)</sup>.

Pero además de ir descubriendo otros muchos factores implicados, también hemos ido profundizando en el conocimiento del fenotipo clínico de los pacientes con anomalías en estos pocos genes “tradicionales”, alcanzando conclusiones que contradicen en cierta medida nuestra concepción previa del cuadro clínico clásico y estereotipado <sup>(7)</sup>.

Si bien aún queda mucho camino por recorrer y muchas lagunas pendientes de esclarecer, los avances en los últimos años han permitido ahondar en una concepción distinta, mucho más amplia, heterogénea

y, en definitiva, más compleja, de la etiología genética del HC, cuyos principales ejes o conceptos trataremos de plantear a continuación. Algunos de estos conceptos, relacionados entre sí, se comentarán de manera independiente (con su posible reiteración) por motivos didácticos. No nos centraremos aquí en las alteraciones claramente aisladas de un único eje hipofisario, ya que tienen la suficiente entidad como para ser tratadas de manera independiente.

### Heterogeneidad clínica y dificultades terminológicas

En la práctica clínica diaria todos hemos podido comprobar cómo el HC no es, por lo general, una patología clínicamente homogénea. Así, bajo el término hipopituitarismo englobaremos pacientes con deficiencias hipofisarias de distinta intensidad y repercusión, con afectación de ejes hipofisarios diferentes, con o sin otras anomalías asociadas anatómicas y/o funcionales desde el punto de vista neurológico, visual, auditivo... o incluso directamente formando parte de cuadros clínicos con grandes malformaciones cerebrales o síndromes clínicos complejos afectando a varios órganos o sistemas. Por tanto, podemos decir que el término hipopituitarismo (es decir, la insuficiente secreción de una o varias hormonas hipofisarias) en muchos casos no hará referencia a una patología en sí misma, sino a un signo clínico punto en común de una amplia variedad heterogénea de patologías diferentes.

Por otro lado, tampoco ayuda a esclarecer la situación la existencia de importantes dificultades terminológicas a la hora de abordar este tema, que permiten que los distintos autores no siempre pretendan expresar lo mismo al utilizar los mismos términos. A modo de ejemplo, repasamos a continuación algunos conceptos que se utilizan en la literatura científica:

- **Déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHH):** algunos autores utilizan este término para hablar de la combinación de hiposecreción en dos o más ejes hipofisarios cualesquiera, mientras que clásicamente se ha considerado que se trata de la presencia de déficit de GH asociado a la deficiencia en uno o más del resto de ejes hipofisarios. Algunos autores incluyen las deficiencias de hormona antidiurética como un eje más y otros sólo se refieren a los ejes adenohipofisarios. Algunos autores consideran el término “hipopituitarismo” como sinónimo de DCHH, excluyendo del mismo por tanto las deficiencias aisladas.
- **Panhipopituitarismo:** Término cada vez más en desuso por dar lugar a confusión, ya que es utilizado a menudo como sinónimo de DCHH, pero etimológicamente implica la deficiencia de todos los ejes hormonales hipofisarios.
- **Hipopituitarismo “congénito”:** El término congénito implicaría la presencia del trastorno desde el momento del nacimiento, pero habitualmente se utiliza el término HC para describir el cuadro clínico patológico de pacientes con alteraciones genéticas causantes de la disfunción hipofisaria, aunque la deficiencia o alguna de las deficiencias de secreción hipofisaria se constata a posteriori a lo largo de la vida (incluso en la vida adulta). Por otro lado, el HC puede presentarse de manera aislada o asociado a otros signos y síntomas. Así, hay autores que hablan de HC sindrómico y no sindrómico.
- **Síndrome del tallo hipofisario interrumpido:** Concepto radiológico que hace referencia a la presencia de la “tríada clásica” de adenohipófisis hipoplásica o ausente, tallo hipofisario ausente o interrumpido y neurohipófisis ectópica. Puede presentarse de manera aislada o asociado a otras anomalías cerebrales de línea media.
- **Silla turca vacía:** De nuevo concepto en parte confuso. Por lo general y de manera intuitiva se define como la ausencia de tejido hipofisario, asociada a la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla turca. Pero desde un punto de vista más técnico, muchos autores la consideran sinónimo de aracnoidocele, dando más importancia a la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla turca, asociada a elongación del tallo hipofisario y aplastamiento o achatamiento de la hipófisis, considerando por tanto sillas turcas vacías “totales” y “parciales”. Puede ser secundaria (más habitual) al tratamiento de un adenoma, a un síndrome de Sheehan..., o primaria (cuando no se conoce ningún proceso patológico hipofisario que lo justifique) <sup>(8)</sup>.

### Nuevas consideraciones al cuadro clásico causado por los genes clásicos

Si bien es cierto que los genes “clásicos” implicados en el HC causan por regla general un cuadro clínico más o menos concreto, han sido múltiples los trabajos que han sacado a relucir un espectro clínico y genético más heterogéneo de lo planteado en un primer momento.

Recientemente se han presentado algunas de las conclusiones de la red multicéntrica internacional GENHYPOPIT, con más de 1200 pacientes adultos y pediátricos con HC en los que se han estudiado los genes más clásicos (*PROP1*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4* y *HESX1*) junto con otros 4 genes más (*OTX2*, *SOX2*, *SOX3* y *PROKR2*) <sup>(7)</sup>. Algunas de sus conclusiones, enumeradas a continuación, se enfrentan a la concepción clásica que podríamos tener de esta patología:

- **El hipopituitarismo de causa genética puede no dar la cara durante la infancia:** Sólo un 25% de los pacientes fueron diagnosticados clínicamente al poco de nacer, un 32% se diagnosticó alrededor de la pubertad y hasta el 10% no fue diagnosticado hasta la vida adulta.
- **Los pacientes con HC pueden presentar un cuadro exclusivamente endocrino, o diversas combinaciones de deficiencias endocrinas y malformaciones viscerales:** Incluso entre los genes clásicos no es infrecuente la presencia de cuadros clínicos sindrómicos, sobre todo cuando se afectan factores de transcripción “tempranos”. El ejemplo más conocido es el de *LHX3*, cuyas mutaciones asocian con frecuencia anomalías de la rotación del cuello. Sin embargo, varios pacientes con dicha anomalía clínica cervical no presentaban alteraciones en *LHX3*. La gran variedad de alteraciones morfológicas intracraneales (hipofisarias, de los nervios ópticos, cerebrales, de línea media...) que pueden asociarse refuerzan el valor de la RMN en la evaluación inicial de estos pacientes. Se recomienda realizar evaluación oftalmológica y audiológica en todos los pacientes con HC por la elevada frecuencia de alteraciones asociadas a dichos niveles.
- **El hipopituitarismo sindrómico también puede presentarse en casos con alteración en *PROP1* o *POU1F1*:** Aunque tradicionalmente se ha considerado que el fenotipo de los pacientes con alteración en factores de transcripción “tardíos” era exclusivamente endocrino, un grupo no despreciable de casos con mutaciones patogénicas en *PROP1* o en *POU1F1* presentaban igualmente alteraciones extrahipofisarias. Si bien es cierto que la mayoría eran pacientes con antecedentes de consanguinidad y esto aumenta la sospecha de la presencia de otras alteraciones genéticas alternativas que justifiquen el resto del fenotipo patológico, al menos saca a relucir la gran dificultad existente para explicar el fenotipo patológico de muchos pacientes mediante técnicas tradicionales de secuenciación de los genes clásicos.

Repasando de manera individual los 5 genes mencionados más conocidos, podemos afirmar lo siguiente:

***PROP1*:** De herencia autosómica recesiva, a día de hoy continúa siendo el gen que con más frecuencia se encuentra alterado entre los pacientes en los que se obtiene un diagnóstico genético (las alteraciones en el resto de genes clásicos se han demostrado muy infrecuentes). La frecuencia de alteraciones patogénicas en *PROP1* presenta una gran variabilidad inter-poblacional, siendo especialmente elevada en Europa oriental y Rusia. El cuadro más habitual consiste en deficiencia de GH, TSH, prolactina, LH/FSH (que con

frecuencia van apareciendo o siendo diagnosticadas progresivamente, y normalmente en este orden) y una inconstante deficiencia de ACTH que, cuando aparece, con frecuencia lo hace en la vida adulta. Se debe a mutaciones con pérdida de función en homocigosis o heterocigosis compuesta, con penetrancia completa. Aun así, existe variabilidad en su expresividad clínica, de modo que la edad de instauración de cada uno de los déficits es variable, y existen algunos casos publicados que rompen la regla del orden (comenzando con un hipotiroidismo o hipogonadismo aislado, con aparición posterior de otros déficits) <sup>(9,10)</sup>, e incluso algún caso con talla adulta normal en el que los déficits se han constatado en la vida adulta <sup>(11)</sup>. En RMN se ha descrito hipófisis hipoplásica, aplásica, hiperplásica, paso de hiperplásica a hipoplásica e incluso masas, así como la posibilidad de asociación con un síndrome del tallo interrumpido, hipófisis ectópica y otras anomalías cerebrales. Se ha sugerido la posibilidad de algún caso de penetrancia incompleta (presencia de portadores sanos) o de mutación en heterocigosis, sin que exista suficiente evidencia para confirmar estos extremos <sup>(12)</sup>.

***POU1F1*:** El cuadro clásico consiste en deficiencia de GH, TSH y prolactina debido a mutaciones de herencia autosómica recesiva. Aun así, existen ya descritas varias mutaciones con efecto dominante negativo, una de las cuales (p.P76L) es causante de deficiencia aislada de GH, con penetrancia completa. La penetrancia incompleta se ha descrito en la mitad de los casos de otra mutación dominante (p.R271W).

***LHX3*:** El cuadro clásico incluye déficit de GH, TSH, prolactina, LH/FSH y ACTH, asociado a limitación de la rotación cervical (que como ya hemos mencionado no parece ser una condición exclusiva de las alteraciones de *LHX3*), debido a mutaciones de carácter recesivo. La variabilidad clínica en este caso implica que, si bien es constante la afectación de GH y TSH, la presencia de deficiencia de prolactina, LH/FSH y/o ACTH sea más variable. Se ha descrito la asociación con hiperplasia de adenohipófisis, hipoacusia neurosensorial, dificultad respiratoria y anomalías esqueléticas. En el estudio internacional GENHYPOPIT, el 20% de los pacientes que asociaban hipopituitarismo e hipoacusia presentaban alguna alteración en *LHX3* <sup>(7)</sup>.

***LHX4*:** El cuadro clásico consiste en una DCHH debido a mutaciones con herencia autosómica dominante. En este caso la penetrancia incompleta es frecuente. Se ha publicado algún caso de herencia recesiva, con una variante patogénica en homocigosis, con fenotipo letal en los primeros días de vida <sup>(13)</sup>.

***HESX1*:** Si bien es un gen que muchos relacionan directamente con el fenotipo de displasia septo-óptica, la realidad es que el espectro fenotípico de los pacientes publicados con mutaciones en *HESX1* resulta bastante variado. La deficiencia de GH parece constante,



pero la presencia de otras deficiencias hipofisarias asociadas sólo aparece en la mitad de los pacientes. Las anomalías de nervios ópticos aparecen sólo en el 30% de los pacientes y, a su vez, sólo se encuentran alteraciones significativas en *HESX1* en el 1% de los pacientes con criterios de displasia septo-óptica. También el tipo de herencia es variable, existiendo casos de herencia recesiva y dominante. Recientemente se ha publicado la posibilidad de que alteraciones de *HESX1* puedan relacionarse con un fenotipo de hipogonadismo hipogonadotropo aislado, pero dicha relación aún no se ha establecido con rotundidad <sup>(12)</sup>.

Pero además de la evolución del conocimiento sobre los factores genéticos más clásicamente implicados en la etiología del HC, gran parte de los avances actuales residen en el descubrimiento progresivo de otros muchos factores implicados en este proceso.

### Desarrollo embrionario

Para avanzar en el conocimiento de la etiología genética del HC ha sido preciso profundizar en el conocimiento del proceso de desarrollo embrionario de la hipófisis. La mayoría del conocimiento sobre este aspecto deriva del estudio del desarrollo embrionario en modelos animales (principalmente ratones, aunque también otros como pez cebra, pollo o anfibios), dado el elevado grado de conservación del proceso en distintas especies de vertebrados.

La hipófisis deriva de dos estructuras ectodérmicas diferentes, el neuroectodermo del que surgirá el infundíbulo y que da lugar al lóbulo posterior (neurohipófisis), y el ectodermo oral que da lugar a la bolsa de Rathke y que formará los lóbulos anterior e intermedio (adenohipófisis y pars intermedia).

A la hora de explicar el desarrollo embrionario de la hipófisis se tiende a diferenciar por motivos didácticos dos procesos que, en realidad, tienen un claro solapamiento. El primero sería la inducción y el desarrollo inicial de la bolsa de Rathke y, el segundo, el proceso de diferenciación y especialización celular hacia las definitivas células implicadas en los distintos ejes endocrinos hipofisarios.

En el proceso de inducción de la formación de la bolsa de Rathke y su posterior desarrollo inicial participan distintas vías de señalización (BMP, FGF, WNT, SHH, NOTCH), entre las cuales se establece un delicado equilibrio <sup>(14)</sup>. El papel central en el control de este proceso parece residir inicialmente en el neuroectodermo adyacente (diencefalo ventral), del que surge el infundíbulo mediante evaginación, el cual pasa a relacionarse estrechamente con la bolsa de Rathke y a influir en su desarrollo <sup>(15)</sup>. En dicho tejido neuroectodérmico, la diferente expresión de dichas vías de señalización principalmente según un patrón dorsal-ventral, inducirá a su vez la adquisición de un tamaño, forma

y organización adecuados de la bolsa de Rathke <sup>(14)</sup>. Resulta especialmente importante el equilibrio entre las vías BMP (con BMP4 como uno de los principales actores implicados) y FGF (con papel esencial de FGF8 y su receptor FGFR1), que a su vez influye en la adecuada expresión espaciotemporal de la vía SHH (cuyo principal efector es GLI2) <sup>(16)</sup>. Simultáneamente se va desarrollando a partir del infundíbulo el tallo hipofisario y el lóbulo posterior, que contendrá las terminaciones neuronales de neuronas secretoras de vasopresina (procedentes de los núcleos supraóptico y supraquiasmático) y de oxitocina (procedentes del núcleo paraventricular) <sup>(15)</sup>.

El proceso de organización interna de la bolsa de Rathke, con la diferente proliferación y migración de distintos grupos celulares hasta su situación final en la glándula madura, simultáneo al inicio del proceso de diferenciación celular, resulta especialmente complejo, con múltiples lagunas por aclarar. Aun así, parecen igualmente estar implicadas las vías de señalización previamente mencionadas, con participación creciente de la expresión de las mismas dentro del propio tejido de la bolsa de Rathke, y disminuyendo progresivamente la importancia relativa del estímulo procedente del neuroectodermo. En este proceso participan factores de transcripción “tempranos”, no específicos de la hipófisis, en muchos de los cuales se han publicado alteraciones clínicamente relevantes en humanos, habitualmente de manera sindrómica. A los ya mencionados LHX3, LHX4 y *HESX1* se han ido añadiendo otros como OTX2, SOX2, SOX3, PITX1, PITX2, PITX3, SIX1, SIX3, SIX6 o ISL1 <sup>(14,17,18)</sup>.

Las últimas etapas del proceso de diferenciación celular hacia las distintas estirpes dentro de la hipófisis son aparentemente algo más sencillas, y en ellas participan factores de transcripción algo más específicos de la hipófisis. Así, se ha ido concibiendo una visión en la que la actuación de determinados factores de manera escalonada y secuencial permite la aparición de las distintas poblaciones celulares especializadas. Especialmente elegante es la demostración de la actuación secuencial de *HESX1*, factor de transcripción temprano cuya disminución con el paso del tiempo permite la actividad de *PROP1*, que a su vez activa la función de *POU1F1* en el camino hacia la diferenciación de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. Aun así, esta visión de una cascada sencilla asumiendo un único factor de transcripción actuando en cada escalón como único condicionante de la diferenciación hacia una estirpe celular concreta (como *POU1F1* ya mencionado o *TBX19* para la estirpe corticotropa) y con la única participación de factores exclusivamente hipofisarios, es excesivamente simplista y se encuentra superada. Otros factores se han ido relacionando con estos últimos escalones de diferenciación, con una implicación más compleja, actuación a varios niveles (espaciales y temporales), con posible influencia sobre varias estirpes celulares y algunos

no exclusivamente hipofisarios (GATA2, NEUROD1, NR5A1 [SF1], PITX1, ISL1) <sup>(14,17,18)</sup>.

Otro proceso al que hasta hace poco se ha prestado una menor atención es el destinado a asegurar la supervivencia y mantenimiento a largo plazo de las poblaciones celulares ya diferenciadas. Se conoce la presencia de células madre en el tejido hipofisario maduro, y parte de la investigación actual se centra en avanzar en el conocimiento de los mecanismos que regulan su función, esencial, por ejemplo, en los fenómenos de reparación y cicatrización del tejido ante diferentes insultos, así como implicados en la génesis tumoral.

Y si importante es el desarrollo de la glándula hipofisaria, igualmente importante es el desarrollo del hipotálamo, centro regulador de la función de la primera. Del proceso de desarrollo embrionario del hipotálamo existe menor grado de conocimiento y una aún mayor dificultad en su estudio. Múltiples factores se han ido descubriendo importantes actores en el desarrollo de esta estructura en modelos murinos, pero hasta el momento sólo ARNT2 parece haberse relacionado con patología hipofisaria en humanos, dentro de un contexto sindrómico con alteraciones visuales, renales y microcefalia <sup>(15,19)</sup>.

Todo esto lleva, en definitiva, a tener que considerar una cada vez mayor complejidad en lo que se refiere al desarrollo embrionario de la región hipotálamo-hipofisis, con la participación de multitud de factores siguiendo un delicado equilibrio de relaciones espacio-temporales muy concretas, lo cual apoya la concepción de una gran heterogeneidad en la etiología del HC.

### Creciente número de genes implicados en pacientes con HC

Desde la publicación de los primeros pacientes con HC con alguna variante patogénica en *POU1F1*, han sido muchos los genes que se han relacionado con mayor o menor seguridad con fenotipos patológicos humanos con disfunción de la secreción hormonal hipofisaria. En los últimos años, el crecimiento de este grupo de genes ha sido exponencial, de la mano principalmente del avance de las técnicas de secuenciación.

Una reciente revisión en 2016 estableció en ese momento hasta 30 genes distintos relacionados con la DCHH en humanos <sup>(12)</sup>, para los cuales se estableció una clasificación según la mayor o menor seguridad en su relación con la etiología del HC, la cual se muestra en la Tabla 1.

Desde entonces, en el último año y medio, diversas publicaciones permiten que al menos otros 10 genes más puedan añadirse a la lista, la mayoría de ellos

genes candidatos obtenidos mediante estudios de secuenciación de exoma completo (*FOXA2*, *ROBO1*, *SLC20A1*, *SLC15A4*, *BMP2*, *DCHS1*, *ROBO2*, *CCDC88C*, *KIF14* y *KAT6A*) <sup>(20-24)</sup>.

### Tipos de herencia

Dada la gran diversidad de genes implicados, el tipo de herencia muestra gran variabilidad. Fijándonos exclusivamente en los genes sobre los que tenemos mayor conocimiento podemos diferenciar algunos cuya herencia es en principio autosómica dominante (*LHX4*, *OTX2*, *SOX2*), autosómica recesiva (*PROP1*, *LHX3*) o ligada al cromosoma X (*SOX3*). Pero de nuevo es probable que debamos abrir la mente a la posibilidad de fenómenos no del todo explicables por una herencia mendeliana clásica.

Ya hemos mencionado que algunos de los genes más estudiados presentan un patrón de herencia variable, con casos de herencia autosómica dominante y también recesiva (*POU1F1*, *HESX1*).

Por otro lado, la penetrancia incompleta está descrita en las alteraciones de muchos genes. Este fenómeno implica la posibilidad de que un portador de una determinada mutación no exprese un fenotipo patológico. También es frecuente la expresividad variable en muchas mutaciones, es decir, que varios portadores de la misma mutación incluso dentro de una misma familia expresen un fenotipo patológico diverso (ya sea en intensidad o gravedad, y/o con signos y síntomas diversos). Cuando aparecen estos fenómenos de penetrancia incompleta y expresividad variable asumimos que deben de estar participando otros factores (ya sean ambientales o genéticos) de manera simultánea que modulen de manera diferencial el fenotipo del portador de la mutación, ya que dicho fenotipo no queda definitivamente explicado por la presencia de una única alteración genética en un solo gen.

En lo que se refiere a fenómenos ambientales, han sido publicado ya varios estudios realizados en ratones en los que se evidencia la influencia de la exposición prenatal a alcohol u otros teratógenos en la penetrancia y expresividad de las alteraciones en genes de la vía de señalización SHH (sobre todo *GLI2* y *CDOM*) <sup>(25-28)</sup>. Así, se observa que los ratones con alteraciones en heterocigosis en alguno de estos genes, sometidos a ciertos efectos teratogénicos prenatales, muestran una mayor penetrancia y un fenotipo de mayor gravedad frente a los que portan la misma alteración genética sin ser expuestos al teratógeno y frente a los que son expuestos al teratógeno sin portar la mutación. Por lo tanto, se produce una suma de efectos genéticos y ambientales que condiciona el fenotipo final.

Desde el punto de vista de otros factores genéticos implicados en estos fenómenos de variabilidad feno-

Tabla 1. Genes relacionados hasta 2016 con el fenotipo de DCHH en humanos, clasificados según el grado de evidencia de dicha relación <sup>(12)</sup>

Genes habitualmente analizados y más relevantes hasta el momento en DCHH	Genes relacionados con menor frecuencia con DCHH	Genes implicados que requieren mayor evidencia para demostrar causalidad	Genes candidatos descubiertos por secuenciación de exoma
<i>PROP1</i> <i>POU1F1</i> <i>HESX1</i> <i>LHX3</i> <i>LHX4</i> <i>OTX2</i> <i>GLI2</i> <i>SOX2</i> <i>SOX3</i>	<i>BMP4</i> <i>FGF8</i> <i>FGFR1</i> <i>GLI3</i> <i>IGSF1</i> <i>PAX6</i> <i>PROKR2</i> <i>SHH</i> <i>TCF7L1</i> <i>TGIF1</i> <i>CHD7</i>	<i>HHIP</i> <i>POLR3A</i> <i>RBM28</i> <i>WDR11</i> <i>IFT172</i>	<i>ARNT2</i> <i>ZSWIM6</i> <i>GPR161</i> <i>HNRNPV</i> <i>PNPLA6</i> <i>CDON</i>

típica tenemos que hablar de la posibilidad de una etiología digénica, oligogénica o incluso poligénica en el HC. De esta forma, la presencia de diversas variantes en distintos genes en un mismo paciente podría explicar dicha modulación del fenotipo. Este fenómeno, claramente establecido y aceptado en un porcentaje importante de pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo <sup>(29)</sup>, aparece ya en varias publicaciones también en relación con el HC <sup>(24,30,31)</sup>. Este mismo fenómeno lo viene observando igualmente nuestro grupo de trabajo, tal y como se ha venido presentando en las dos últimas ediciones de este congreso.

#### Interrelación/solapamiento con otras patologías:

Como hemos comentado al principio, en este trabajo hemos evitado centrarnos en hablar de las deficiencias aisladas de un solo eje hipofisario, pero inevitablemente debemos mencionar que, con cada vez mayor evidencia, existe relación y solapamiento de la DCHH con los fenómenos de deficiencia aislada.

La deficiencia aislada de GH (DAGH) es especialmente relevante. Así, sabemos ya que muchas DCHH inicialmente pueden expresarse de manera exclusiva en forma de una DAGH. Se ha publicado que hasta la mitad de los niños con DAGH evolucionará a una DCHH en un periodo de 5 años <sup>(32)</sup>, y ya hemos mencionado la posibilidad de aparición de nuevas deficiencias incluso en la edad adulta, lo que refuerza la importancia del seguimiento de por vida de estos pacientes <sup>(33)</sup>. En muchos de los genes mencionados implicados en la DCHH se han descrito pacientes con DAGH como único fenotipo endocrino (*POU1F1*, *HESX1*, *OTX2*, *GLI2*, *SOX3*, *PROKR2*, *FGF8*, *GPR161*) <sup>(12)</sup>.

El hipogonadismo hipogonadotropo es la otra deficiencia aislada con especial relación con la DCHH.

Así, un grupo de genes que inicialmente se habían relacionado exclusivamente con la etiología del hipogonadismo hipogonadotropo con o sin anosmia, se han demostrado con posterioridad también relacionados con la DCHH (*FGF8*, *FGFR1*, *PROKR2*, *CHD7*) <sup>(12,34)</sup>.

Sobre la interrelación entre la DCHH y el hipotiroidismo central aislado tenemos menos ejemplos. Uno de especial relevancia lo constituyen las alteraciones de *IGFS1*, de herencia ligada al cromosoma X, las cuales se han descrito relacionadas con un fenotipo de deficiencia de TSH y macroorquidismo <sup>(35)</sup>. Pero si bien se trata en principio de una forma de hipotiroidismo aislado desde el punto de vista hipofisario (salvando el aumento de FSH que también caracteriza al cuadro clínico), se ha descrito también la presencia asociada de deficiencia de prolactina y deficiencia parcial de GH en algunos pacientes, aunque esta última parece no mantenerse en la reevaluación de la mayoría de los pacientes tras alcanzar la talla adulta <sup>(36)</sup>.

El otro gran grupo de patología con el que parece existir una estrecha relación clínica y genética lo constituyen las anomalías cerebrales de línea media.

Desde hace mucho conocemos la displasia septo-óptica, patología cuyo diagnóstico es clínico (con las limitaciones intrínsecas a este hecho) y se basa en la presencia de 2 de los 3 criterios clásicos (hipoplasia/aplasia de nervios ópticos, anomalías de línea media fundamentalmente agenesia de septum pellucidum o de cuerpo calloso, y alteración hipofisaria). Genes como *HESX1*, *SOX2*, *OTX2* y *FGF8* se han relacionado con su etiología. Pero ya vimos la escasa especificidad de las alteraciones de *HESX1*, las cuales también aparecen en pacientes con DCHH y DAGH sin anomalías oculares. Las anomalías en *SOX2* y *OTX2* suelen cursar con fenotipos oculares más graves, aunque existen excepciones.



En el extremo de mayor gravedad de las alteraciones de línea media está la holoprosencefalia. Varios genes relacionados con su etiología (*SHH*, *CDON*, *GLI2*, *HHIP*, *TGIF1*, *FGF8*) que participan en vías de señalización con importante implicación en la adecuada conformación de la línea media, parecen estar también relacionados con la etiología del HC <sup>(12,17,37)</sup>. En la mayoría de estos genes los pacientes con fenotipo de HC sin holoprosencefalia son escasos, pero un caso especial lo constituye *GLI2*. De hecho, aunque *GLI2* se incluyó inicialmente en el grupo de genes claramente implicados en la holoprosencefalia, cada vez hay mayor evidencia de que el fenotipo patológico sin holoprosencefalia es incluso más frecuente. Dicho fenotipo, que presenta una penetrancia incompleta y una expresividad muy variable suele incluir una combinación variable de HC, polidactilia, síndrome del tallo interrumpido y otras anomalías menores de línea media como labio leporino o fisura palatina. Es uno de los genes en los que con mayor frecuencia se encuentran variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con hipopituitarismo, y en los que se comienza a dar un mayor papel en una posible etiología multigénica <sup>(24)</sup>. Este mismo hecho también fue comunicado en base a nuestra experiencia por nuestro grupo en la pasada edición de este congreso. *FGF8*, gen clásicamente implicado en la etiología del hipogonadismo hipogonadotropo, parece estar implicado también en casos de holoprosencefalia, displasia septoóptica e hipopituitarismo. Esto, junto con todo lo anteriormente mencionado, apoya la posibilidad de que este solapamiento clínico y genético de las anomalías de línea media justifique la concepción de un espectro continuo de patología, con las formas más severas de holoprosencefalia en el extremo de mayor gravedad, pasando por la displasia septo-óptica y el síndrome del tallo interrumpido, hasta las anomalías hipofisarias aisladas en el extremo opuesto.

### Forma de estudio

Durante muchos años, el estudio genético que se ha venido realizando en los casos de HC ha sido a través de una aproximación gen a gen mediante secuenciación Sanger del pequeño grupo de genes clásicamente implicados. Así, tras un estudio del fenotipo se elige el gen más probablemente implicado y éste es secuenciado (ya sea sólo las regiones con mayor frecuencia de mutaciones o el gen completo en un escalón posterior si no se encuentran hallazgos significativos). Si no se obtienen resultados, se pasa al siguiente gen con aparente mayor probabilidad de implicación. Este proceso, además de ser significativamente lento y costoso, como ya hemos visto, en la inmensísima mayoría de los casos, resulta infructuoso en hallar una etiología genética.

Esto resulta lógico de entender, a tenor de lo mostrado a lo largo de este trabajo, y conociendo ya la gran complejidad que reviste la etiología del HC.

Por ello, la aproximación de estudio más correcta en el momento actual, teniendo en cuenta la heterogeneidad en esta patología y la evolución de las técnicas de estudio genético, debería ser la secuenciación de nueva generación (NGS – Next Generation Sequencing) o secuenciación masiva. En este tipo de estudio genético podemos secuenciar de manera simultánea un gran número de genes en un solo ensayo, reduciendo costes y aumentando la tasa de diagnósticos. Por otro lado, resulta prácticamente la única forma de estudio posible en casos en los que haya varios genes implicados con alteración de manera simultánea <sup>(24,30)</sup>.

Dentro de las técnicas de secuenciación masiva, y dependiendo del objetivo, podremos recurrir a diferentes formas de estudio según la cantidad de material genético que pretendamos evaluar. Mediante los paneles de genes sólo se secuencia un listado de genes seleccionados en función de la patología de estudio. La secuenciación de exoma completo implica el estudio de la secuencia de todas las regiones exónicas o codificantes presentes en el genoma humano. Mediante el estudio del genoma completo se secuenciará todo el genoma, incluyendo las regiones codificantes y no codificantes. Si bien puede parecer tentador en principio elegir la técnica de estudio que mayor cantidad de ADN analice para aumentar la rentabilidad diagnóstica, existen razones que desmienten que, a día de hoy, ese planteamiento sea el más correcto. Por un lado, aunque la tendencia general sea hacia un abaratamiento progresivo de los costes, de momento, cuanto mayor sea la cantidad de material genético a estudiar, mayor es el coste del ensayo. Por otro lado, en los estudios de secuenciación masiva existen regiones que no se secuencian adecuadamente. Esto hace que en los estudios de exoma y genoma completo puedan existir problemas para que se secuencien correctamente algunas de las regiones que podríamos considerar más importantes según la patología, efecto que se minimiza al utilizar paneles de genes. Por otro lado, si el objetivo es investigar a un paciente bien caracterizado clínicamente al que no se le encuentra una etiología genética tras el estudio de un panel con los genes de conocida implicación en la patología, será necesario un estudio de exoma completo para buscar algún gen que no haya sido relacionado hasta el momento con dicho fenotipo patológico.

Una de las mayores dificultades en la práctica clínica con las técnicas de secuenciación masiva reside en que, invariablemente, siempre se obtendrán multitud de variantes sin implicación patológica, reflejo de la variabilidad genética interindividual. Resulta fundamental asumir esta realidad, siendo críticos con los resultados de este tipo de estudio. El hallazgo de una variante poco común en un gen no implica necesariamente que esa variante sea la causa del fenotipo pa-

tológico. Por ello sigue siendo esencial una cuidada y detallada caracterización clínica de los pacientes que ayude, junto con la adecuada ponderación de factores como la frecuencia de dicha variante en la población, la afectación de dominios fundamentales para la función de la proteína, la descripción previa de la variante en la literatura asociada al fenotipo, la segregación del fenotipo y el genotipo en los familiares, la predicción de patogenidad mediante herramientas bioinformáticas, los estudios funcionales, etc. a concluir la patogenidad, la probable patogenidad, la probable benignidad o la benignidad de cada variante encontrada. Muchas variantes, las que no cumplen criterios para pertenecer a las categorías de benignidad o patogenidad mencionadas, se considerarán variantes de significado incierto (variant of uncertain significance – VUS) <sup>(38)</sup>.

Por otro lado, la presencia de un espectro tan variable y complejo de herencia, con la posibilidad de una herencia multifactorial, variantes de significado incierto, etc. dificultará en gran medida un eventual consejo genético y obligará a realizar estudios familiares para determinar los patrones de segregación de las distintas variantes relevantes identificadas en los pacientes índices mediante la inclusión en el estudio de sus progenitores.

Debemos recordar que, si bien la tasa de diagnóstico genético se ha incrementado considerablemente gracias a las técnicas de secuenciación masiva, ésta sigue sin acercarse de manera significativa al 100% de los casos, lo cual realza la probable importancia de factores ambientales como copartícipes en el proceso de la génesis del HC y la más que probable implicación de otros genes, de momento desconocidos, como así lo sugieren los muy recientes estudios de otros autores <sup>(22,24)</sup>.

## Conclusión

El desarrollo embrionario de la región hipotálamo-hipofisaria reviste una enorme complejidad, con participación de multitud de factores siguiendo un equilibrio muy delicado. Dicha complejidad concuerda con la gran cantidad de genes que progresivamente se van publicando cuya alteración podría relacionarse con un fenotipo hipofisario patológico con deficiencia de secreción hormonal. Por otro lado y de manera paralela, el espectro fenotípico del HC resulta marcadamente heterogéneo, con casos de hiposecreción hormonal aislada, casos asociados a fenotipos sindrómicos complejos y variados, casos de disfunción progresiva de distintos ejes... Asimismo, en muchos casos se describen fenómenos de herencia no mendeliana, con portadores asintomáticos y expresividad variable de una misma alteración genética, lo que unido al resultado de algunos estudios recientes sugiere un papel probablemente relevante de una etiología multigénica.

Por todo ello, la aproximación más adecuada al estudio de la etiología genética del HC en el momento actual debería ser a través de estudios de secuenciación masiva. Las dificultades intrínsecas al análisis de los resultados de este tipo de estudios deben aumentar nuestra prudencia a la hora de concluir la posible patogenidad de los hallazgos, así como a la hora de abordar un posible consejo genético.

## Referencias Bibliográficas

1. Regal M, Páramo C, Sierra SM, García-Mayor R V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Dec;55(6):735–40.
2. De Rienzo F, Mellone S, Bellone S, Babu D, Fusco I, Prodham F, et al. Frequency of genetic defects in combined pituitary hormone deficiency: a systematic review and analysis of a multicentre Italian cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec;83(6):849–60.
3. Fritez N, Sobrier M-L, Iraqi H, Vié-Luton M-P, Netchene I, El Annas A, et al. Molecular screening of a large cohort of Moroccan patients with congenital hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jun;82(6):876–84.
4. de Graaff LCG, Argente J, Veenma DCM, Drent ML, Uitterlinden AG, Hokken-Koelega ACS. PROP1, HESX1, POU1F1, LHX3 and LHX4 Mutation and Deletion Screening and GH1 P89L and IVS3+1/+2 Mutation Screening in a Dutch Nationwide Cohort of Patients with Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(5):363–71.
5. McLennan K, Jeske Y, Cotterill A, Cowley D, Penfold J, Jones T, et al. Combined pituitary hormone deficiency in Australian children: clinical and genetic correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jun;58(6):785–94.
6. Castinetti F, Reynaud R, Quentien M-H, Jullien N, Marquant E, Rochette C, et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. *J Endocrinol Invest*. 2015 Jan 9;38(1):1–12.
7. Brue T, Saveanu A, Jullien N, Fauquier T, Castinetti F, Enjalbert A, et al. Lessons from monogenic causes of growth hormone deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jun;78(2):77–9.
8. Guitelman M, García Basavilbaso N, Vitale M, Chervin A, Katz D, Miragaya K, et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary*. 2013 Jun 9;16(2):270–4.
9. Ziemnicka K, Budny B, Drobnik K, Baszko-Błaszyk D, Stajgis M, Katulska K, et al. Two coexisting heterozygous frameshift mutations in PROP1 are res-

possible for a different phenotype of combined pituitary hormone deficiency. *J Appl Genet.* 2016 Aug 25;57(3):373–81.

10. Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S, Saveanu A, Guillet M-P, Simonin G, et al. An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP1 gene mutant truncated in the transactivation domain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4880–7.

11. Nogueira CR, Sabacan L, Jameson JL, Medeiros-Neto G, Kopp P. Combined pituitary hormone deficiency in an inbred Brazilian kindred associated with a mutation in the PROP-1 gene. *Mol Genet Metab.* 1999 May;67(1):58–61.

12. Fang Q, George AS, Brinkmeier ML, Mortensen AH, Gergics P, Cheung LY, et al. Genetics of Combined Pituitary Hormone Deficiency: Roadmap into the Genome Era. *Endocr Rev.* 2016 Dec;37(6):636–75.

13. Gregory LC, Humayun KN, Turton JPG, McCabe MJ, Rhodes SJ, Dattani MT. Novel Lethal Form of Congenital Hypopituitarism Associated With the First Recessive LHX4 Mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2158–64.

14. Davis SW, Ellsworth BS, Pérez Millan MI, Gergics P, Schade V, Foyouzi N, et al. Pituitary Gland Development and Disease: from stem cell to hormone production. In: *Current topics in developmental biology.* 2013. p. 1–47.

15. McCabe MJ, Dattani MT. Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. In: *Handbook of clinical neurology.* 2014. p. 3–15.

16. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson ICAF, Dattani MT. Genetic Regulation of Pituitary Gland Development in Human and Mouse. *Endocr Rev.* 2009 Dec;30(7):790–829.

17. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, Jullien N, Quentien MH, Rochette C, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: An update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2016 Jun;174(6):R239–47.

18. Larkin S, Ansorge O. Development And Microscopic Anatomy Of The Pituitary Gland. *Endotext.* 2017.

19. Webb EA, AIMutair A, Kelberman D, Bacchelli C, Chanudet E, Lescai F, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. *Brain.* 2013 Oct;136(10):3096–105.

20. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, Scagliotti V, McNamara P, Peak M, et al. Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial

and Endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2017 Nov 15;26(22):4315–26.

21. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Moussi N, McElreavey K, Brauner R. Mutations in the Human ROBO1 Gene in Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jul 1;102(7):2401–6.

22. Simm F, Griesbeck A, Choukair D, Weiß B, Paramasivam N, Klammt J, et al. Identification of SLC20A1 and SLC15A4 among other genes as potential risk factors for combined pituitary hormone deficiency. *Genet Med.* 2017 Oct 26;

23. Parsons SJH, Wright NB, Burkitt-Wright E, Skae MS, Murray PG. A heterozygous microdeletion of 20p12.2-3 encompassing PROKR2 and BMP2 in a patient with congenital hypopituitarism and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet Part A.* 2017 Aug;173(8):2261–7.

24. Zwaveling-Soonawala N, Alders M, Jongejan A, Kovačič L, Duijkers FA, Maas SM, et al. Clues for Polygenic Inheritance of Pituitary Stalk Interruption Syndrome From Exome Sequencing in 20 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Feb 1;103(2):415–28.

25. Fish EW, Murdaugh LB, Sulik KK, Williams KP, Parnell SE. Genetic vulnerabilities to prenatal alcohol exposure: Limb defects in sonic hedgehog and GLI2 heterozygous mice. *Birth Defects Res.* 2017 Jul 3;109(11):860–5.

26. Kahn BM, Corman TS, Lovelace K, Hong M, Krauss RS, Epstein DJ. Prenatal ethanol exposure in mice phenocopies Cdon mutation by impeding Shh function in the etiology of optic nerve hypoplasia. *Dis Model Mech.* 2017 Jan 1;10(1):29–37.

27. Heyne GW, Everson JL, Ansen-Wilson LJ, Melberg CG, Fink DM, Parins KF, et al. Gli2 gene-environment interactions contribute to the etiological complexity of holoprosencephaly: evidence from a mouse model. *Dis Model Mech.* 2016 Nov 1;9(11):1307–15.

28. Kietzman HW, Everson JL, Sulik KK, Lipinski RJ. The teratogenic effects of prenatal ethanol exposure are exacerbated by Sonic Hedgehog or GLI2 haploinsufficiency in the mouse. Kanellopoulos-Langevin C, editor. *PLoS One.* 2014 Feb 19;9(2):e89448.

29. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep 21;11(9):547–64.

30. Guo Q-H, Wang C-Z, Wu Z-Q, Qin Y, Han B-Y, Wang A-P, et al. Multi-genic pattern found in rare type

of hypopituitarism: a whole-exome sequencing study of Han Chinese with pituitary stalk interruption syndrome. *J Cell Mol Med*. 2017 Dec;21(12):3626–32.

31. McCormack SE, Li D, Kim YJ, Lee JY, Kim S-H, Rapaport R, et al. Digenic Inheritance of PROKR2 and WDR11 Mutations in Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2501–7.

32. Otto AP, França MM, Correa FA, Costalonga EF, Leite CC, Mendonça BB, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary*. 2015 Aug 15;18(4):561–7.

33. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2017 Dec;37:19–25.

34. Raivio T, Avbelj M, McCabe MJ, Romero CJ, Dwyer A a, Tommiska J, et al. Genetic overlap in Kallmann syndrome, combined pituitary hormone deficiency, and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):E694–9.

35. García M, Barrio R, García-Lavandeira M, García-Rendueles AR, Escudero A, Díaz-Rodríguez E, et al. The syndrome of central hypothyroidism and macroorchidism: IGSF1 controls TRHR and FSHB expression by differential modulation of pituitary TGF $\beta$  and Activin pathways. *Sci Rep*. 2017 Mar 6;7:42937.

36. Joustra SD, Roelfsema F, Endert E, Ballieux BEPB, van Trotsenburg ASP, Fliers E, et al. Pituitary Hormone Secretion Profiles in IGSF1 Deficiency Syndrome. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3–4):408–16.

37. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V, Gregory LC, Alatzoglou KS, Signore M, et al. Novel FGF8 mutations associated with recessive holoprosencephaly, craniofacial defects, and hypothalamo-pituitary dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):E1709–18.

38. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May 5;17(5):405–23.

# Nuevas tecnologías aplicadas en la detección de alteraciones genéticas

Idoia Martínez De LaPiscina Martín, Gustavo Pérez de Nanclares Leal

*Investigación en Genética y Control de Diabetes y Enfermedades Endocrinas. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Hospital Universitario Cruces, CIBERDEM, CIBERER, UPV-EHU. Barakaldo.*

## INTRODUCCIÓN

El avance en el conocimiento del genoma humano y el desarrollo tecnológico ocurrido en los últimos 20 años han logrado determinar las bases genéticas de muchas enfermedades, y con ello abrir una puerta a encontrar los medios para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

El rápido progreso de las técnicas de secuenciación está revolucionando los estudios genéticos de las enfermedades congénitas. La llegada de la secuenciación masiva (NGS, *Next Generation Sequencing*) ha transformado el estudio de la genética humana, reduciendo asimismo los costes en comparación a la secuenciación tradicional (secuenciación Sanger) <sup>(1)</sup>. Se ha modificado la visión del estudio genético clásico, ampliando considerablemente el número de genes candidatos a analizar para un mismo fenotipo.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la distinta metodología, sus aplicaciones y posibilidades, tanto para el diagnóstico clínico como para la identificación de nuevas causas genéticas. Probablemente, la NGS y los análisis bioinformáticos que ésta requiere se conviertan en el estándar para el cribado de alteraciones que puedan causar enfermedades genéticas. Diversos estudios han demostrado su eficacia y rentabilidad <sup>(2)</sup>, y a medida que su costo disminuya, su expansión será posible a otras poblaciones de pacientes que se benefician del diagnóstico y del consejo genético.

## DE LA SECUENCIACIÓN TRADICIONAL A LA SECUENCIACIÓN MASIVA

Durante muchos años, la genética clínica partió del estudio de las enfermedades monogénicas, donde

se establece el paradigma “un gen-una enfermedad”, es decir, existe una relación causa-efecto entre la alteración de un determinado gen y una enfermedad concreta. Posteriormente, se han identificado un número mayor de genes asociados a enfermedades heterogéneas genética y clínicamente, donde un mismo gen está ligado a distintas enfermedades o donde un mismo fenotipo está asociado a varios genes.

Es por ello que la estrategia del estudio genético ha cambiado. Antes de la era de la genómica actual, se ha venido utilizando la secuenciación Sanger para el análisis de uno o unos pocos genes. El algoritmo diagnóstico consistía en iniciar el estudio del gen más frecuentemente mutado asociado a la enfermedad y, en caso de detectar la variante patogénica, confirmar el diagnóstico. Si no era así, se continuaba con la secuenciación de diferentes genes candidatos hasta detectar o no la mutación causante de la enfermedad <sup>(3)</sup>. Este procedimiento implicaba una serie de limitaciones en relación coste-eficiencia cuando se aplicaba a una patología genéticamente heterogénea en la que no existe un gen candidato, sino varios <sup>(4)</sup>.

En la última década, mientras que la secuenciación Sanger se ha mantenido como el “gold standard” para la confirmación de variantes, la NGS ha revolucionado la genética, permitiendo la secuenciación simultánea de miles o millones de fragmentos de ADN en un único proceso <sup>(5)</sup>. Se han desarrollado distintas técnicas de captura, es decir de amplificación, de ADN <sup>(6, 7)</sup> que permiten abarcar desde pocas kilobases hasta la captura del exoma completo, y que, combinados con la NGS, hacen posible realizar un *screening* mutacional en cientos de genes a la vez, proporcionando una gran cantidad de información sobre la genética de un individuo y acortando el tiempo de diagnóstico molecular de las enfermedades genéticas.



La tecnología NGS permite la secuenciación de un panel de genes diana (TS, *Targeted Sequencing*), el genoma entero (WGS, *Whole- Genome Sequencing*) o únicamente la región codificante del mismo (WES, *Whole- Exome sequencing*) en cuestión de días, dependiendo de la tecnología y protocolo utilizado. Esto último también determinará la sensibilidad y precisión en la detección de variantes. Por todo ello, es importante conocer las distintas herramientas y análisis de las que se dispone para aplicarlo al diagnóstico clínico (Tabla1) <sup>(8,9)</sup>:

## 1. Panel de genes (TS)

Esta técnica permite capturar zonas concretas del genoma (en este caso, genes de interés) que son secuenciados simultáneamente de una manera económica.

### Ventajas

Además del beneficio del menor coste de la técnica, los paneles de secuenciación se plantean como el primer análisis genético por su rapidez y la alta profundidad de lectura del objetivo <sup>(9)</sup>. Por otra parte, la interpretación de las alteraciones que se descubren es más sencilla y se minimizan los hallazgos accidentales <sup>(10)</sup>.

La aplicación de paneles de secuenciación masiva al diagnóstico genético requiere del estudio de los ge-

nes asociados a la patología, del diseño bioinformático del panel y de su validación, que permita evaluar los parámetros de calidad del panel, como la reproducibilidad, cobertura media, sensibilidad, especificidad, detección de deleciones e indels ("inserción o deleción"), previa a su aplicación en el diagnóstico de enfermedades genéticas <sup>(11, 12)</sup>.

### Desventajas

Una de las principales limitaciones de los paneles de genes es la dificultad para detectar determinadas alteraciones, especialmente las variaciones en el número de copias (CNVs), en regiones con número insuficiente de lecturas o con menor cobertura. Esta cobertura menor al 100% ocurre sobre todo en los primeros exones de genes con regiones ricas en GCs <sup>(13)</sup>. Por otra parte, de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG, *American College of Medical Genetics and Genomics*), solo aquellos genes que han sido científicamente asociados con una enfermedad deben ser incluidos en el panel de genes <sup>(12)</sup>. Por ello, el resultado para un paciente concreto puede no ser concluyente, y requerir de otro panel de genes, otro método adicional como los *arrays* de hibridación genómica comparada (aCGH) para la detección de CNVs o el análisis genético mediante WES o WGS.

Dada la rapidez con la que se identifican nuevos genes asociados a una enfermedad, es necesaria la ac-

Tabla 1. Indicaciones para el análisis de un solo gen, panel de genes o WES/WGS y ejemplos.

Estudios de un solo gen	
Enfermedad producida por mutaciones específicas en un solo gen	Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) Sínd. de insensibilidad a los andrógenos Síndrome de Kennedy
Enfermedad con heterogeneidad mínima	
Limitaciones de NGS, p.e., detección de repetición de trinucleótidos	
Panel de genes	
Enfermedad con heterogeneidad genética	46, XY DSD Hiperparatiroidismo primario Diabetes tipo MODY
Trastornos solapantes que se encuentran en el diagnóstico diferencial de la patología genética	
Trastornos que comparten manifestaciones clínicas, pero tienen diferencias en la presentación global de la enfermedad	
Enfermedades producidas por alteración de una vía común	
WES/WGS	
Enfermedades con máxima heterogeneidad genética	Dismorfologías sindrómicas
2 o más fenotipos relacionados en un paciente	
Ausencia de características clínicas claves en el momento de la prueba	
Fenotipo indistinto y la causa subyacente no se identifica	
Modificado de Xue Y <i>et al</i> (2015) <sup>(8)</sup> .	



tualización de los paneles, especialmente en aquellas enfermedades en las que las bases moleculares no están del todo definidas. Incluir nuevos genes en el “pool” que va a amplificarse mediante NGS evitaría tener que secuenciar todos los genes conocidos mediante WES o WGS <sup>(9)</sup>.

## 2. Secuenciación del exoma completo (WES)

A pesar de que el exoma supone solo alrededor del 2% del genoma humano, el 85% de las variantes descritas causantes de enfermedad se encuentran en él <sup>(14)</sup>. El objetivo del WES es la secuenciación de los exones codificantes de todos los genes conocidos. Existen también variantes de WES comercialmente denominadas “exoma clínico” (p.e., Agilent SureSelect Focused Exome, Illumina TruSight One, Roche NimbleGen SeqCap EZ MedExome), que incluyen unos 5.000 genes asociados a enfermedad. Es decir, únicamente cubren el 20% de todo el exoma y requieren, al igual que los paneles de genes, análisis adicionales si no se encuentra la alteración causante de la clínica <sup>(15)</sup>.

### Ventajas

Sin embargo, WES no solo incluye los exones de aquellos genes asociados al fenotipo en estudio, sino que también permite la identificación de nuevos genes en enfermedades con base molecular desconocida. El análisis de datos obtenido por WES puede limitarse a los genes de interés, y posteriormente ampliarse si es necesario, lo que reduce el hallazgo de alteraciones accidentales o secundarias. No es de extrañar que se esté implementando el uso de WES como el primer análisis genético a realizar, ya que hace posible el análisis de tríos (secuenciación del caso índice y sus progenitores) de una forma rentable, facilitando la interpretación de los datos y aumentando el rendimiento diagnóstico considerablemente (20-30%) <sup>(16, 17)</sup>.

### Desventajas

La principal desventaja de secuenciar el exoma completo es que puede no cubrir partes del exoma que han sido pobremente enriquecidas, aunque esta cobertura podría mejorarse combinando kits de enriquecimiento <sup>(13)</sup>. Además, al igual que ocurre en los paneles de genes, las herramientas que han sido desarrolladas para la detección de CNVs mediante WES siguen sin ser tan precisas como las utilizadas para WGS <sup>(18)</sup>.

## 3. Secuenciación del genoma completo (WGS)

### Ventajas

La secuenciación del genoma completo tiene la ventaja de una cobertura continua y la identificación de variantes a lo largo de todo el genoma, permitiendo

detectar variantes no exónicas, mejorar la detección de las CNVs y un mayor rendimiento sobre WES <sup>(13, 18, 19)</sup>.

La interpretación de resultados, como en WES, podría dirigirse inicialmente a las regiones de interés, ya que, a día de hoy, la interpretación de variantes en regiones intrónicas, intergénicas o reguladoras es difícil a nivel de ADN <sup>(20)</sup>. Tales variantes tendrán gran importancia en un futuro cercano, incrementando el valor de los datos obtenidos mediante WGS, como ocurre hoy en día en la terapia farmacológica con algunos polimorfismos en regiones promotoras que afectan a la diana del medicamento <sup>(21)</sup>.

### Desventajas

La mayor limitación en el uso de WGS viene determinada por la longitud de lectura de la secuencia, que al ser de alrededor de 200pb, puede llevar a que la alineación ocurra en una región del genoma que no corresponda.

## ¿QUÉ METODOLOGÍA ELEGIR?

Cuando se comparan todas las opciones, parece claro que la secuenciación del genoma completo (WGS) es teóricamente el mejor enfoque, ya que produce un mayor conjunto de datos sobre el genoma de un individuo (Tabla 2). Ofrece importantes ventajas: cobertura más uniforme que WES y permite además la detección de variantes intrónicas y de CNVs, incluyendo pérdidas de un solo exón <sup>(22)</sup>. Sin embargo, obtener una cobertura suficiente incrementa los costes, y el tiempo de análisis limita su implementación en el diagnóstico genético de rutina, ya que se detectan miles de variantes. Por el contrario, WES es considerablemente más barato que WGS y es una eficiente estrategia <sup>(23)</sup>.

El análisis de paneles genéticos representa una alternativa menos costosa, pero que solo tendrá éxito si el gen que causa la enfermedad está incluido en el panel. La ventaja es, además del corto tiempo de respuesta, que permite una mayor cobertura a un coste menor que los enfoques de todo el exoma o genoma y que la focalización restringida reduce la posibilidad de hallazgos inespecíficos o accidentales <sup>(9)</sup>. Esto puede solucionarse en WES y WGS dirigiendo el análisis a unos genes seleccionados y conocidos y, si no se encuentra nada patogénico, podrían añadirse genes novedosos y relevantes haciendo una pequeña modificación en el análisis bioinformático, ampliando así la búsqueda.

En WGS, la cobertura de lectura de todo el genoma puede permitir la detección de variaciones en el número de copias, repeticiones de triplete y pequeñas deleciones, que pueden contribuir sustancialmente a la carga de una enfermedad en las que estas alte-

Tabla 2. Comparación de las 3 técnicas utilizadas mediante secuenciación masiva.

	Sanger	NGS		
		TS	WES	WGS
Longitud de lectura (pb)	1000pb	~300	~150	~150
Profundidad de lectura	NA	200-100x	100x	30-60x
Tasa de error en lectura (%)	0.001	0.1	0.1	0.1
Amplificación previa a secuenciación	Si	Si	Si	No
Ventajas	Precisión	Fácil interpretación de resultados, coste-eficacia, rapidez de respuesta	Mayor información, coste-eficacia	Uniformidad, cobertura independiente de regiones GC
Limitaciones	Bajo rendimiento	Cobertura incompleta por regiones GC, pocas sondas, regiones con mapabilidad<1	Cobertura incompleta por regiones GC, pocas sondas, regiones con mapabilidad<1	Cobertura incompleta en regiones con mapabilidad<1
TS, Targeted Sequencing; WGS, Whole- Genome Sequencing; WES, Whole- Exome sequencing; NA: No aplica. Modificado de Caspar SM et al (2017) <sup>(9)</sup> .				

raciones genéticas son importantes. En los últimos años, los avances en la NGS han sido importantes en términos de rapidez, longitud de lectura y rendimiento. Al mismo tiempo los costes han disminuido, permitiendo la aplicación de la secuenciación masiva al diagnóstico clínico. Hace 10 años la secuenciación de un millón de pares de bases costaba alrededor de 1000\$, mientras que ahora no alcanza 0,10 \$. En la actualidad, varias casas comerciales permiten la secuenciación del genoma completo por menos de 1000\$, un logro que permitirá su aplicación clínica a gran escala, fomentando la comprensión de las enfermedades genéticas y, en última instancia, contribuir a la medicina personalizada de manera importante <sup>(24)</sup>.

A la hora de calcular los costes hay que tener en cuenta, además del proceso de secuenciación, el equipamiento y su mantenimiento, el personal técnico para la preparación de muestras, interpretación de datos y realización de informes y, finalmente, el almacenamiento de los datos generados. La secuenciación de los paneles de genes y el exoma completo son las alternativas menos costosas en comparación con el genoma completo (Tabla 3), aunque esto no implica que deban ser los elegidos para la práctica clínica, ya que el rendimiento diagnóstico también debe ser tenido en cuenta. Este será considerablemente más alto en WGS que en WES y panel de genes, dependiendo de la población de pacientes. Además, si comparamos WGS y WES las diferencias en el rendimiento serán mínimas, teniendo en cuenta que en el estudio del exoma solo se secuencian las regiones que codifican

proteínas, en el que se cree que ocurren el 85% de las mutaciones <sup>(25)</sup>.

Otro de los parámetros a tener en cuenta a la hora de elegir la estrategia a seguir son la sensibilidad (tasa de falsos negativos) y la especificidad (tasa de falsos positivos). En principio, la tasa de falsos positivos no es un problema en la secuenciación masiva, porque los hallazgos son confirmados, de momento, mediante secuenciación Sanger. Es, por tanto, el porcentaje de falsos negativos el principal parámetro a tener en cuenta. Cuando una enfermedad es causada principalmente por pocos genes, pero altamente penetrantes, como sucede, por ejemplo, en el cáncer de mama hereditario, encontrar un falso negativo sería inaceptable, mientras que en enfermedades más heterogéneas se acepta que haya falsos negativos, porque se está realizando un diagnóstico genético que de otra forma, como por secuenciación Sanger, sería impensable <sup>(26)</sup>.

Por tanto, para cada población de pacientes, la decisión sobre qué estrategia de secuenciación utilizar está basada en los costes, profundidad de lectura y calidad de la secuencia.

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La secuenciación masiva da como resultado alrededor de 10.000 y 1.000.000 de variantes en WES y WGS, respectivamente. Un filtrado adecuado reduce estos números mediante la distinción de las alteraciones en patológicas o benignas <sup>(27)</sup>.

Tabla 3. Coste (euros por muestra) de las distintas aplicaciones de NGS.

	TS	WES	WGS
<b>Extracción de ADN</b>	31,53	31,53	31,53
<b>Fungible para preparación de muestra</b>	242,62	296,68	27,61
<b>Fungibles para secuenciación</b>	4,56	262,24	1057,81
<b>Personal</b>	8,97	70,08	70,08
<b>Procesamiento de datos</b>	0,50	10,0	100,0
<b>Almacenamiento de datos</b>	0,05	0,75	30,0
<b>Interpretación de datos</b>	31,23	62,65	93,97
<b>Costes totales por muestra</b>	332,90	791,75	1669,02
Modificado de Van Nimwegen KJ <i>et al</i> (2016) <sup>(24)</sup> .			

La asociación entre una variante y la enfermedad se puede encontrar en la literatura ([ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) y en bases de datos como HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) y ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Además, los SNV (*single nucleotide variant*) e indels se priorizan en función de la frecuencia en la población (ExAc, [exac.broadinstitute.org](http://exac.broadinstitute.org)), conservación filogenética (SiPhy, [portals.broadinstitute.org/genome\\_bio/siphy/index.html](http://portals.broadinstitute.org/genome_bio/siphy/index.html)) y el potencial efecto en la función o estructura de la proteína (PROVEAN, [provean.jcvi.org/](http://provean.jcvi.org/); Polyphen-2, [genetics.bwh.harvard.edu/pph2/](http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/); MutPred, [mutpred.mutdb.org/](http://mutpred.mutdb.org/)). Para la priorización de CNVs, sin embargo, existen menos herramientas y se utiliza sobre todo el tamaño y frecuencia en la población (DGV, [dgv.tcag.ca/](http://dgv.tcag.ca/)). Por otro lado, aunque se sabe que las variantes en regiones de corte y empalme (*splice sites*) son clínicamente relevantes, su priorización es más complicada y sería necesario el desarrollo de mejores herramientas '*in silico*' <sup>(28)</sup>.

La interpretación más completa de las alteraciones encontradas se llevará a cabo no solo consultando las bases de datos, sino realizando los análisis funcionales apropiados que permitan evaluar el efecto de las variantes sobre, por ejemplo, la expresión génica. Los análisis de segregación o de tríos proporcionarán evidencia adicional de la asociación de las variantes con la enfermedad, y si son '*de novo*' o heredadas. Sin embargo, a pesar de la interpretación, las variantes de significado incierto (VUS) permanecerán como una de las entidades más frecuentes <sup>(27)</sup>.

## CONCLUSIONES

El análisis genético mediante NGS aumenta el conocimiento acerca de las enfermedades de herencia mendeliana y son, por tanto, herramientas poderosas para el diagnóstico genético y el estudio etiológico de múltiples patologías. Desde el punto de vista de la investigación, el abordaje de tríos permite la identificación de nuevos genes asociados a enfermedades.

En la actualidad, debido al impulso de los avances tecnológicos, la capacidad de secuenciar es mayor que la capacidad para interpretar las variantes que se detectan. De hecho, los efectos de las VUS y de las variantes en regiones intrónicas plantean un desafío para su interpretación. Además, los métodos utilizados en la alineación o el filtrado de variantes influyen considerablemente en su detección. Por tanto, se recomienda utilizar más de un protocolo de análisis independiente y reevaluar los casos no resueltos para minimizar los falsos negativos.

Por otro lado, confiar exclusivamente en las herramientas de interpretación '*in silico*' es peligroso, no son el reemplazo del análisis de los expertos en la clínica y genética de una enfermedad o de los estudios funcionales <sup>(29)</sup>. La secuenciación masiva no ha alcanzado su máximo potencial en la aplicación clínica debido a cuestiones técnicas y regulatorias, como el almacenamiento de los datos genómicos del paciente.

Finalmente, la secuenciación masiva hace posible el análisis genético de todos los genes descritos en pocas semanas, disminuyendo el tiempo de estudio que previamente era de meses, mejorando la efectividad y eficiencia en el diagnóstico, al identificar un alto número de variantes de ADN que pueden actuar como mutaciones patogénicas responsables de la enfermedad o como modificadores de la expresividad fenotípica <sup>(30)</sup>. La integración de estos hallazgos genéticos en el manejo clínico de los pacientes permitirá en un futuro establecer posibles tratamientos personalizados, sin olvidar el asesoramiento genético familiar sobre las bases moleculares concretas.

## GLOSARIO

- **Análisis '*in silico*'**: Análisis computacional que se realiza de las variantes encontradas tras la secuenciación. Se utilizan distintos software de predicción que indican la posible patogenicidad de una alteración.

- Captura: Método de selección del ADN que se quiere amplificar para su análisis mediante NGS, p.e. Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel, para la amplificación de regiones de genes frecuentemente mutados en cáncer.
- CNV o *Copy Number Variation*: Duplicación o eliminación de un número considerable de pares de bases. Se considera un tipo de variación estructural y se detecta mediante p.e. aCGH.
- Cobertura: Número de veces que un determinado nucleótido es leído durante el experimento de NGS.
- Enriquecimiento: Proceso mediante el cual se recuperan las regiones capturadas para su posterior amplificación.
- Librería: Conjunto de amplicones o secuencias de interés de un paciente.
- Mapabilidad: Localización y representación de los genes y alteraciones encontrados, respecto al genoma.
- Secuenciación Sanger: Secuenciación tradicional, gen por gen, de manera progresiva. Se secuencian genes candidato asociados a un determinado fenotipo.
- Secuenciación mediante panel de genes o *Targeted sequencing* (TS): Análisis múltiple en paralelo de varios genes relacionados con fenotipo s parecidos o solapantes.
- Secuenciación del exoma o *Whole- Exome Sequencing* (WES): Secuenciación del exoma conocido. Consiste en secuenciar los exones de los genes conocidos, lo que supone alrededor del 2% de todo el genoma.
- Secuenciación del genoma o *Whole- Genome Sequencing* (WGS): Secuenciación de todo el genoma de un individuo, incluyendo cualquier tipo de secuencia: exones, intrones, regiones reguladoras, promotores, etc.

## Referencias Bibliográficas

1. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell*. 2013;155(1):27-38.
2. Hu X, Li N, Xu Y, Li G, Yu T, Yao RE, et al. Proband-only medical exome sequencing as a cost-effective first-tier genetic diagnostic test for patients without prior molecular tests and clinical diagnosis in a developing country: the China experience. *Genet Med*. 2017.
3. Schully SD, Lam TK, Dotson WD, Chang CQ, Aronson N, Birkeland ML, et al. Evidence synthesis and guideline development in genomic medicine: current status and future prospects. *Genet Med*. 2015;17(1):63-7.
4. Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, Almomani R, Boven LG, van den Berg MP, et al. Targeted next-generation sequencing can replace Sanger sequencing in clinical diagnostics. *Hum Mutat*. 2013;34(7):1035-42.
5. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17(6):333-51.
6. Hernan I, Borràs E, de Sousa Dias M, Gamundi MJ, Mañé B, Llorca G, et al. Detection of genomic variations in BRCA1 and BRCA2 genes by long-range PCR and next-generation sequencing. *J Mol Diagn*. 2012;14(3):286-93.
7. Wei X, Dai Y, Yu P, Qu N, Lan Z, Hong X, et al. Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/BMD: a multi-population diagnostic study. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(1):110-8.
8. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med*. 2015;17(6):444-51.
9. Caspar SM, Dubacher N, Kopps AM, Meienberg J, Henggeler C, Matyas G. Clinical sequencing: From raw data to diagnosis with lifetime value. *Clin Genet*. 2018;93(3):508-19.
10. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(12):1601-6.
11. Yohe S, Hauge A, Bunjer K, Kemmer T, Bower M, Schomaker M, et al. Clinical validation of targeted next-generation sequencing for inherited disorders. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(2):204-10.
12. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013;15(9):733-47.
13. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet*. 2016;135(3):359-62.
14. Clamp M, Fry B, Kamal M, Xie X, Cuff J, Lin MF, et al. Distinguishing protein-coding and noncoding ge-

- nes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19428-33.
15. Eldomery MK, Coban-Akdemir Z, Harel T, Rosenfeld JA, Gambin T, Stray-Pedersen A, et al. Lessons learned from additional research analyses of unsolved clinical exome cases. *Genome Med*. 2017;9(1):26.
16. Alazami AM, Patel N, Shamseldin HE, Anazi S, Al-Dosari MS, Alzahrani F, et al. Accelerating novel candidate gene discovery in neurogenetic disorders via whole-exome sequencing of prescreened multiplex consanguineous families. *Cell Rep*. 2015;10(2):148-61.
17. Zhu X, Petrovski S, Xie P, Ruzzo EK, Lu YF, McSweeney KM, et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: interpreting 119 trios. *Genet Med*. 2015;17(10):774-81.
18. Tattini L, D'Aurizio R, Magi A. Detection of Genomic Structural Variants from Next-Generation Sequencing Data. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;3:92.
19. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, Cobat A, Vincent QB, Antipenko A, et al. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):5473-8.
20. Kremer LS, Bader DM, Mertes C, Kopajtich R, Pichler G, Iuso A, et al. Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nat Commun*. 2017;8:15824.
21. Owen RP, Gong L, Sagreiya H, Klein TE, Altman RB. VKORC1 pharmacogenomics summary. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(10):642-4.
22. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014;511(7509):344-7.
23. Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*. 2012;380(9854):1674-82.
24. van Nimwegen KJ, van Soest RA, Veltman JA, Nelen MR, van der Wilt GJ, Vissers LE, et al. Is the \$1000 Genome as Near as We Think? A Cost Analysis of Next-Generation Sequencing. *Clin Chem*. 2016;62(11):1458-64.
25. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(45):19096-101.
26. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, Vrijenhoek T, Kriek M, van Asperen CJ, et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat*. 2015;36(6):648-55.
27. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
28. Houdayer C, Caux-Moncoutier V, Krieger S, Barrois M, Bonnet F, Bourdon V, et al. Guidelines for splicing analysis in molecular diagnosis derived from a set of 327 combined in silico/in vitro studies on BRCA1 and BRCA2 variants. *Hum Mutat*. 2012;33(8):1228-38.
29. Miosge LA, Field MA, Sontani Y, Cho V, Johnson S, Palkova A, et al. Comparison of predicted and actual consequences of missense mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(37):E5189-98.
30. Meder B, Haas J, Keller A, Heid C, Just S, Borries A, et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(2):110-22.

## Lipodistrofias en la edad pediátrica

David Araújo-Vilar

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela, A Coruña*

Si exceptuamos la lipodistrofia asociada a la infección por el VIH, los síndromes lipodistróficos son trastornos heterogéneos raros caracterizados por la pérdida del tejido adiposo, frecuentemente asociados, pero no siempre, con complicaciones metabólicas graves, como la diabetes mellitus y la dislipidemia. Salvo excepciones, el inicio del cuadro clínico tiene lugar en la infancia o la adolescencia. Las lipodistrofias se clasifican en genéticas o adquiridas, y de acuerdo con la distribución de la pérdida de grasa, en generalizada, parciales o localizadas. En las lipodistrofias generalizadas, la grasa está casi ausente en los pacientes, mientras que en la lipodistrofia parcial, la lipodistrofia afecta sólo a localizaciones específicas, pudiendo, en algunos casos, aparecer lipohipertrofia en otras áreas corporales. Las lipodistrofias genéticas incluyen el síndrome Berardinelli-Seip y la lipodistrofia parcial familiar, pero también muchos síndromes de envejecimiento prematuro (progerias) y ciertos síndromes autoinflamatorios específicos. En estos casos, se han identificado más de 20 genes asociados con lipodistrofia que pueden ayudar al diagnóstico. Las lipodistrofias adquiridas incluyen, además de la asociada al VIH, el síndrome de Lawrence, el síndrome de Barraquer-Simons y la lipodistrofia asociada al trasplante de médula ósea. Debido a su rareza y heterogeneidad, las lipodistrofias con frecuencia pueden no ser reconocidas o diagnosticadas erróneamente. El tratamiento de la lipodistrofia incluye cambios en el estilo de vida y un tratamiento agresivo de las comorbilidades.

Particularmente, existe evidencia sólida de que la terapia de reemplazo con leptina recombinante humana mejora los parámetros metabólicos, principalmente en las lipodistrofias generalizadas. En esta presentación, se describirán las características clínicas de los tipos conocidos de lipodistrofia, un algoritmo para el diagnóstico diferencial de los diferentes subtipos, y se sugerirán pasos específicos para reconocer y diagnosticar estos trastornos en el contexto clínico.



# Raquitismo de causa genética

Marta Ramon-Krauel

*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona*

## Introducción

El raquitismo es una condición en la que se produce un fallo en la mineralización normal del hueso en crecimiento.

La mayor parte de raquitismos son carenciales por déficit de vitamina D y calcio. Sin embargo, un 13% de los raquitismos son de causa genética <sup>(1)</sup>. Entre los raquitismos de causa genética diferenciamos 2 grupos:

- Raquitismos calciopénicos (denominados vitamina D dependientes)
- Raquitismos hipofosfatémicos (RH)

**Raquitismos calciopénicos (vitamina D dependientes), por alteración en la vía metabólica de la vitamina D <sup>(2, 3)</sup>.** (Figura 1 y tabla 1)

## a. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1A (VDDR1A): defecto en la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa.

Se produce por mutaciones en *CYP27B1* que codifica el enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, por lo que 25(OH) vitamina D no puede convertirse a la forma activa 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D, dando lugar a manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Existe cierta correlación genotipo-fenotipo según el grado de actividad enzimática residual.

Generalmente son asintomáticos al nacimiento, pero las manifestaciones clínicas suelen aparecer en los dos primeros años de vida. A nivel bioquímico presentan hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento de la PTH y fosfatasa alcalina y una excreción renal de calcio baja, igual que en el raquitismo carencial. Sin embargo, generalmente presentan niveles adecuados de 25OH vitamina D y niveles bajos de 1,25(OH)<sub>2</sub> vi-

Tabla 1. Resumen de los raquitismos vitamina D dependientes.

Tipo VDDR	Mutación	Proteína	Ca	P	Fa	PTH	250H	1,25 (0H) <sub>2</sub>	Ca/Cro	
tipo 1A	CYP27B1 (A.R.)	1-αhidroxilasa	Bajo normal	Normal o bajo	Alta	Alta	Normal o alta	Baja o normal	Baja	
tipo 1B	CYP2R1 (A.R.)	25-hidroxilasa					Baja	Normal o baja		
tipo 2A	VDR (A.R.)	Receptor vitamina D					Normal	Alta		
tipo 2B	HNRNPC (A.R.)	Sobreexpresión ribonucleoproteínas								

tamina D o inapropiadamente normales si existe hipocalcemia.

El tratamiento consiste en administrar calcitriol a dosis fisiológicas 10-20 ng/kg/día (c/12h), aunque inicialmente puede requerir dosis más elevadas (30-50 ng/Kg/día). Al inicio del tratamiento es también recomendable añadir calcio elemental (50-75 mg/kg/día). Se debe intentar mantener la calcemia en el límite bajo de la normalidad (8.5-9 mg/dL) para evitar la hipercalcemia que pudiese resultar en nefrocalcinosis.

**b. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1B (VDDR1B): defecto en la actividad de la 25-hidroxilasa.**

Esta forma es extremadamente infrecuente y es originada por mutaciones en *CYP2R1* (descritas sólo 4 mutaciones).

Produce una clínica y una bioquímica idéntica al raquitismo por déficit de vitamina D, pero los niveles de 25OH vitamina D son bajos con niveles normales de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D.

En cuanto al tratamiento, aunque hay pacientes heterocigotos que han respondido a 5000-10000 UI/día de vitamina D, no hay estudios de manejo de estos pacientes con 25OH vitamina D. Por ello la recomendación es tratarlos con calcitriol a 10-20 ng/Kg/día (c/12h).

**c. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2A (VDDR2A): defecto en el receptor de la vitamina D.**

Se produce por mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen que codifica para el receptor de la vitamina D (RVD). El RVD pertenece a la familia de receptores nucleares que regula la transcripción. Tras su unión con su ligando (la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D), el RVD forma un heterodímero con alguna isoforma del receptor X retinoide (RXRα, RXRβ, RXRγ). El complejo 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D - RVD - RXR se une a regiones génicas promotoras, conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (ERVDs). Estas regiones son críticas para iniciar la transcripción de genes regulados por la vitamina D.

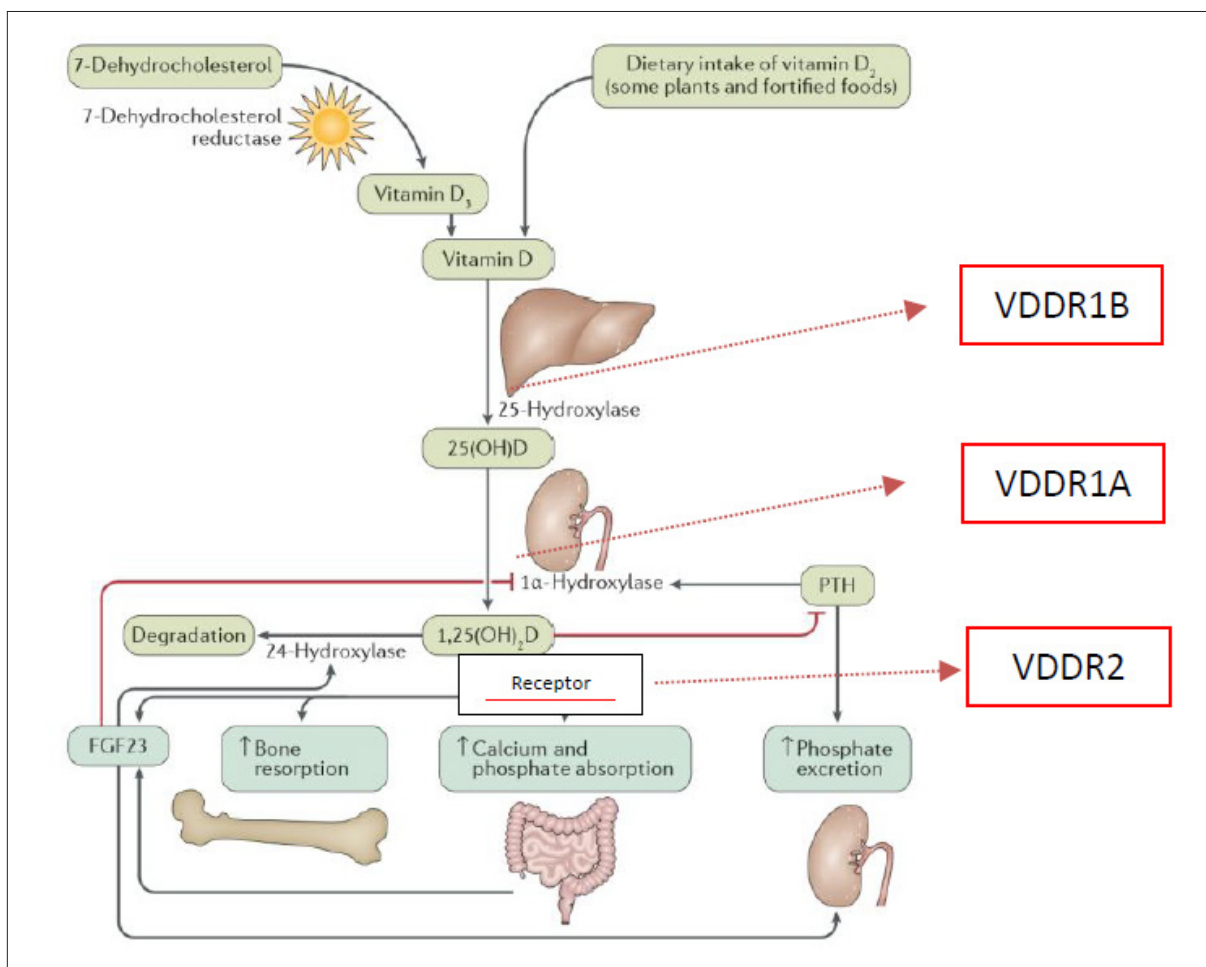


Figura 1. Regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo. <sup>(4)</sup>

Existe cierta correlación genotipo-fenotipo. La clínica es similar al raquitismo carencial y aunque generalmente se presenta en la primera infancia, las formas más leves no se manifiestan hasta la adolescencia o incluso la vida adulta. En ocasiones puede acompañarse de alopecia (total o parcial) desde el nacimiento o la infancia, aunque se desconoce el mecanismo que lo produce. Sí se ha observado que la alopecia se produce principalmente en los casos más graves en los que la mutación afecta a la región de VDR de unión con el DNA. En cambio, si la mutación afecta a la región de unión al ligando, suelen tratarse de casos más leves sin alopecia.

A nivel bioquímico, se comporta igual que el raquitismo carencial, sin embargo, los niveles de 25OH vitamina D son normales, con niveles muy altos de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D.

Para el tratamiento se recomienda usar dosis supra-fisiológicas de calcitriol (1-6 µg/Kg/día, en 2 dosis) y calcio (1-3 g/día de calcio elemental). Aun así, la respuesta al tratamiento puede ser mala, sobre todo en casos de mutaciones en la zona de unión al DNA. En estos casos, puede ser necesario el aporte de calcio endovenoso de forma continua. Una vez normalizada la hipocalcemia y tras la curación del hueso, puede ser suficiente calcio oral a dosis elevadas.

En ocasiones la presentación clínica puede mejorar con la edad. La absorción intestinal de calcio es menos vitamina D dependiente después de la pubertad y es por esta razón que algunos casos, la bioquímica puede llegar a normalizarse en la pubertad, siendo innecesario el tratamiento.

#### d. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2B (VDDR2B): defecto posterior a la unión de la vitamina D a su receptor.

Presentan un cuadro clínico similar al raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2A, incluso con alopecia, pero no se encuentra mutación en el RVD. El problema radica en la sobreexpresión de unas ribonucleoproteínas que impiden la unión del complejo 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D - RVD - RXR a la zona VDRE. Diferenciar el tipo 2A y 2B solo se puede hacer con el estudio genético.

Se trata igual que la VDDR2A.

### Raquitismos hipofosfatémicos

#### a. Metabolismo y fisiología del fosfato

El 70 % del fosfato que ingerimos lo absorbemos en el intestino delgado, sobre todo en yeyuno. Cuando la paratiroides funciona y la ingesta de fosfato es normal, entre el 85-90% de lo filtrado es reabsorbido por el riñón.

Tabla 2. Niveles de fosfato en sangre normal según la edad.<sup>(7)</sup>

Edad	Fosfato normal en sangre
0-5 días de vida	4,8-8,2 mg/dL
1 a 3 años	3,8-6,5 mg/dL
4 a 11 años	3,7-5,6 mg/dL
12 a 15 años	2,9-5,4 mg/dL
16 a 19 años	2,7-4,7 mg/dL

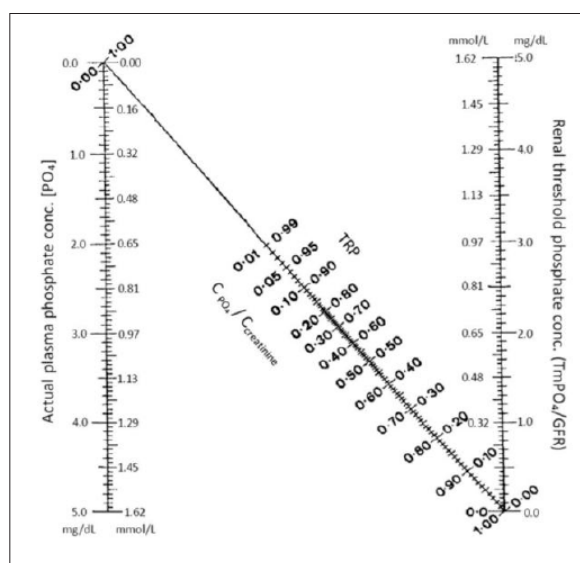


Figura 2. Nomograma de Walton y Bijvoet.<sup>(9)</sup>

La reabsorción tubular renal de fosfato se realiza principalmente mediante los co-transportadores de sodio-fosfato: NaPi-2a (SLC34A1) y NaPi-2c (SLC34A3). La expresión de estos cotransportadores puede ser modificada por la paratohormona (PTH) y por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que consiguen disminuir la presencia de dichos transportadores en la membrana del túbulo proximal, teniendo así, ambas, acción fosfática<sup>(6)</sup>.

FGF23 es una proteína segregada por osteocitos y osteoblastos muy implicada en la regulación del fosfato en sangre. Para la unión y activación de su receptor, FGF23 debe unirse a  $\alpha$ -Klotho y formar un complejo ternario (FGF23 – receptor FGF –  $\alpha$ -Klotho). La activación del receptor produce una disminución de la expresión de NaPi-2 con lo que disminuye la reabsorción tubular de fosfato. También produce una disminución de los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D, al disminuir la expresión de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa y aumentar la de 24-hidroxilasa (aumentando el catabolismo de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D y de 25OH vitamina D).

Tabla 3. Raquitismos hipofosfatémicos de causa genética <sup>(1,14,15)</sup>.

Enfermedad	Mutación	Resultado de la mutación	Ca/ Cro	Particularidades
RH dependiente de FGF23 (FGF23 elevado)				
RH ligado a X (XLH)	Inactivación PHEX	PHEX no puede inhibir la expresión de FGF23	Normal	RH más frecuente
RH autosómico dominante	Activación FGF23	FGF23 resistente a proteólisis		Similar a XLH, pero puede presentarse tardíamente. El déficit de hierro puede ser un desencadenante
RH autosómico recesivo tipo 1	Inactivación DMP1	DMP1 no puede inhibir expresión FGF23		Similar a XLH
RH autosómico recesivo tipo 2	Inactivadora ENPP1	Aumento FGF23 (mecanismo desconocido)		Puede dar calcificación arterial en la infancia
RH con hiperparatiroidismo	Translocación 9:13, afecta gen Klotho	Aumento de Klotho sérico y FGF23		Hiperplasia paratiroidea y aumento PTH. Calcemia normal o alta
Sd Raine	Inactivación FAM20C	FGF23 resistente a proteólisis		Puede producir calcificación intracerebral, osteosclerosis y dismorfología craneofacial
Sd Mc Cune Albright	Activación GNAS	Aumento de FGF23 (mecanismo desconocido)		Displasia fibrosa y pubertad precoz
RH independiente de FGF23 (FGF23 normal)				
RH hereditario con hipercalcemia (HHRH)	Inactivación SLC34A3	Inactivación NaPi-2c	Alto	1,25OH vit D es normal. Tratamiento sólo con fosfato oral
RH con osteoporosis y nefrolitiasis tipo 1 (NHPHLOP1)	Inactivación SLC34A1	Inactivación NaPi-2a		La misma mutación origina 2 enfermedades más: - Sd Fanconi Renotubular 2: hiperfosfaturia, hipercalcemia, aminoaciduria, glucosuria y proteinuria sin acidosis - Hipercalcemia infantil 2: hiperfosfaturia, hipercalcemia, nefrocalcinosis, hiperuricosuria, proteinuria
RH con osteoporosis y nefrolitiasis tipo 2	Inactivación SLC9A3R1 (NHERF1)	Degradación de NaPi-2a		Similar a HHRH y NYPHLOP1
E. de Dent / Sd Lowe	Mutación gen CLCN5/ Mutación OCRL1			Proteinuria, glucosuria, aminoaciduria, uricosuria, nefrocalcinosis y fallo renal

Por otro lado, NHERF1 es una proteína de anclaje que permite mantener en la membrana a NaPi2a para que haga su función. Cuando la PTH activa su receptor, se produce una fosforilación de NHERF1 que conduce a la internalización y degradación de NaPi-2A <sup>(6)</sup>.

Es muy importante recordar que los niveles de fosfato varían según la edad, para así poder definir si existe una hipofosfatemia o no (tabla 2):

Una vez se ha objetivado una hipofosfatemia hay que definir si se debe a una hiperfosfaturia. Existen varias formas de medir la excreción renal de fosfato, aunque el método más usado es calcular la **reabsorción tubular de fosfato (TRP)**:

$$TRP = 1 - \frac{[Fosfato (orina) \times Creatina (plasma)]}{[Creatina (orina) \times Fosfato (plasma)]}$$

Generalmente se considera una reabsorción correcta si es superior 85%. Sin embargo, en presencia de hipofosfatemia debe ser >95%. En este sentido, **la ratio reabsorción tubular máxima de fosfato para el filtrado glomerular (TmP/GFR)** es un mejor método ya que valora la reabsorción de fosfato a nivel renal teniendo en cuenta el nivel de fosfato en plasma. El TmP/GFR se puede calcular con las siguientes fórmulas <sup>(8)</sup> o bien utilizando el **nomograma de Walton y Bijvoet** <sup>(9)</sup> (figura 2):

Para  $TRP \leq 0,86$ ;  $TmP / GFR = TRP \times P$  (plasma)

Para  $TRP > 0,86$ ;  $TmPGFR = \{(0.3 \times TRP) / [1 - (0.8 \times TRP)]\} \times P$  (plasma)

Los valores de TmP/GFR también son edad dependiente (10). De manera aproximada, hay que recordar que el valor normal de TmP/GFR es similar a la concentración normal para la edad de fosfato sérico en mg/dL.

## b. Raquitismos hipofosfatémicos

Son un grupo de desórdenes raros (prevalencia 3.9 por cada 100.000 recién nacidos) que se caracteriza por la pérdida renal de fosfato, produciendo hipofosfatemia, raquitismo y osteomalacia.

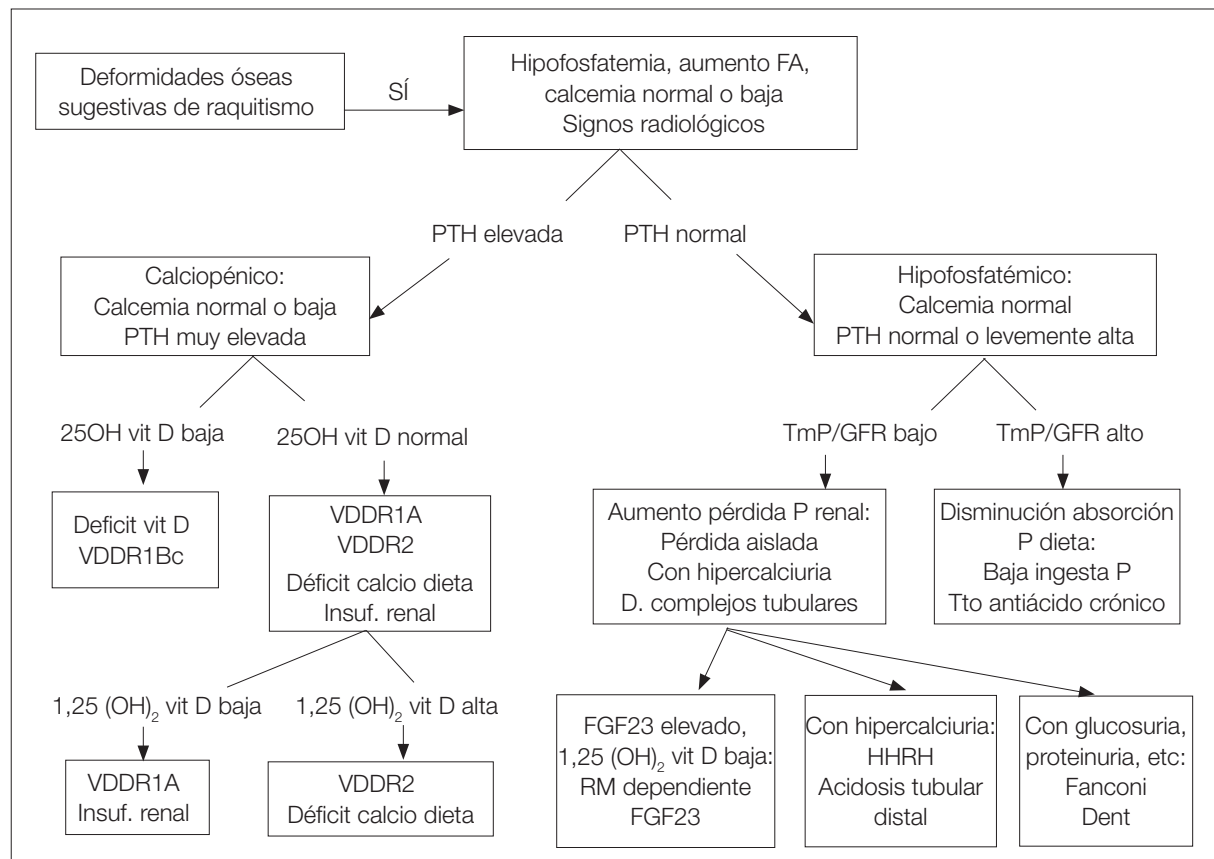
Bioquímicamente destaca un nivel muy bajo de fosfato sérico, una baja reabsorción tubular de fosfato y una calcemia normal. Estos resultados pueden ser similares a la de raquitismos asociados a déficit o defectos en la vitamina D. Sin embargo, los raquitismos relacionados con la vitamina D suelen tener PTH y fosfatasa alcalina mucho más elevadas que en los RH (que en muchas ocasiones tienen la PTH normal).

Dentro de los RH hay dos tipos: **los dependientes de FGF23** (mediados por el aumento de FGF23) y **los independientes de FGF23** (ocasionados por alteración de los transportadores de fosfato o por patologías renales con pérdida de diferentes moléculas, con FGF23 normal). En esta sesión, se tratará el RH dependiente de FGF23 más frecuente, el RH ligado a X. El resto se resumen en la tabla 3. Hay que destacar que los dependientes de FGF23 habitualmente no se acompañan de hipercalcemia, a diferencia de los independientes de FGF23, en los que además puede añadirse glucosuria, aminoaciduria, etc. Por este motivo, ante la sospecha de un RH, debe realizarse un perfil de tubulopatía que nos ayudará a orientar la etiología.

## c. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X (XLH)

La incidencia es de 1/20.000 recién nacidos vivos. Está causado por una mutación inactivadora de

Anexos. Algoritmo diagnóstico de un niño con clínica de raquitismo.<sup>(13)</sup>



PHEX, endopeptidasa expresada en osteoblastos, osteocitos y odontoblastos, y que juega un papel crucial en la regulación negativa de la expresión de FGF23. Así, las mutaciones en PHEX aumentan los niveles de FGF23. Es de herencia dominante ligado a X.

A nivel bioquímico, además de los hallazgos generales del RH, hay que destacar un nivel bajo o inapropiadamente normal de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D (debido a la inhibición de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa por FGF23, explicada anteriormente).

El tratamiento tradicional consiste en aportar fosfato (30-80 mg/Kg/día, en 4-6 dosis) y calcitriol (20-30 ng/Kg/día, c/12h). Los objetivos de éste buscan normalizar las deformidades esqueléticas y los signos de raquitismo (radiológicos y bioquímicos, siendo un importante marcador de seguimiento la fosfatasa alcalina), y el crecimiento. La normalización del fosfato sérico no debe ser un objetivo del tratamiento, dado que puede suponer una sobredosificación de la terapia y promover la aparición de efectos secundarios como el hiperparatiroidismo o la nefrocalcinosis <sup>(11,12)</sup>.

Nuevas líneas de investigación se centran en buscar una terapia más dirigida a la fisiopatología y no a las consecuencias de ésta. Bloquear la acción de FGF23 se postula como la opción terapéutica más prometedora en el momento actual, destacando los resultados con anticuerpos monoclonales antiFGF23.

## Referencias Bibliográficas

1. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):88-105.
2. Michalus I, Rusinska A. Rare, genetically conditioned forms of rickets-differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment. *Clin Genet*. 2018 Feb 8. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13229>.
3. Feldman D, Malloy PJ. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bonekey Rep*. 2014;3:510.
4. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Petitfor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;4:17101.
5. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(11):657-65.
6. Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*. 2016;100:62-8.
7. Lo SF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, Elsevier. 2016:3464-72.
8. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (T<sub>mp</sub>/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998;35:201-6.
9. Tosur M. Modified nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(7): 1309-10.
10. Allgrove J, Shaw NJ. Calcium and bone disorders in children and adolescents. 2nd ed. Basel, Karger. 2015:134-61.
11. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381-8.
12. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L and Guillaume-Czitrom S. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13-30.
13. Petitfor JM, Thandrayen K. Hypophosphatemic rickets: unraveling the role of FGF23. *Calcif Tissue Int*. 2012;91:297-306.
14. White KE, Hum JM, Econs MJ. Hypophosphatemic rickets: revealing novel control points for phosphate homeostasis. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:252-62.
15. Rowe PS. A unified model for bone-renal mineral and energy metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:64-71.



## ¿Podemos mejorar la talla final de niños con TBI armónica?

Antonio De Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano, José Ignacio Labarta Aizpún

*Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

### 1. Talla baja idiopática

La talla baja idiopática (TBI) es un diagnóstico de exclusión. Implica una talla baja armónica por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) y una respuesta normal a las pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento (GH)<sup>(1)</sup>. Por lo tanto, la TBI es una descripción clínica más que una enfermedad. Incluye un grupo heterogéneo de individuos cuya estatura está por debajo de -2 DE y en los que no ha podido demostrarse ninguna enfermedad general, endocrina o metabólica. Por lo tanto, es un diagnóstico de exclusión, con una alta prevalencia en la población general y que está por encima del 50% de los pacientes derivados para estudio de talla baja en las consultas de Endocrinología Pediátrica<sup>(2)</sup>. Además de la talla del momento, se debe incluir en la definición que dicha altura sea inferior en 2 DE a la media parental o que la predicción de talla adulta esté por debajo de -2 DE<sup>(3)</sup>. Por esto, el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) debería ser excluido de la TBI, ya que su talla adulta es normal. Sin embargo, es difícil emitir el diagnóstico de esta entidad antes del fin del crecimiento y, en muchas ocasiones, se asocia a talla baja familiar<sup>(4)</sup>. Además, antes de plantearse cualquier tratamiento, es muy importante realizar un diagnóstico de exclusión adecuado, ya que se especula que la TBI pueda estar causada por anomalías del receptor de GH o del paso de señal, pudiendo producir un estado de insensibilidad a la GH<sup>(5)</sup>, pudiendo existir un amplio abanico de respuestas al tratamiento. Incluso, se han demostrado pequeñas alteraciones del IGF o de su receptor que pudieran ser causa de la TBI<sup>(6)</sup> y de un posible fracaso posterior al intentar mejorar la talla adulta.

En el año 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de GH para el tratamiento de los niños con talla baja idiopática con una talla inferior a

-2,25 DE y pronóstico de talla por debajo del rango normal<sup>(6,7)</sup>. Sin embargo, no existe esta indicación en Europa, por lo que los beneficios de tratar a estos niños, constituye un importante debate, ya que, la apariencia física ejerce una influencia importante sobre el entorno social de la persona y, por lo tanto, podría llegar a afectar el desarrollo personal y social de la misma.

### 2. Comorbilidades de la talla baja

Antes de pensar en tratar la TBI, debemos plantearnos qué efectos negativos se pueden derivar de presentar una talla baja. En los últimos años, se han llevado a cabo distintos estudios para valorar su comorbilidad, demostrándose que, durante la infancia, puede existir un efecto negativo sobre el funcionamiento psicosocial<sup>(8,9)</sup>. Algunos niños refieren problemas escolares, generalmente rechazo e incluso acoso (*bullying*), dificultad para participar en ciertos deportes... Pero, sin embargo, en la mayoría de los casos, la manifestación de estos problemas la refieren los padres. Además, algunos estudios han mostrado que los niños con talla baja sin otra patología tienen unos resultados académicos y un coeficiente de inteligencia en límites bajos de la normalidad, asociado a un discreto aumento del porcentaje de hiperactividad<sup>(8)</sup>. Y lo que aún desconocemos es si el tratamiento del problema del crecimiento con GH sería capaz de resolverlos<sup>(8)</sup>.

Visser-van Balen et al. realizaron cuestionarios y entrevistas estructuradas a padres de adolescentes con TBI, demostrando que, si bien los pacientes referían un funcionamiento psicosocial normal, los padres reportaban que sus hijos presentaban problemas conductuales, de atención, ansiedad y depresión; además, la mayoría de los padres mostró preocupación por el futuro de sus hijos, especialmente en cuanto a encontrar trabajo y matrimonio<sup>(10)</sup>.

Además, la talla baja se puede asociar con otros componentes de la vida cotidiana que pueden resultar fundamentales; así, economistas de la Universidad Nacional Australiana llevaron a cabo una encuesta sobre los ingresos de los adultos australianos, y descubrieron que, mientras el sobrepeso no marcaba diferencias, la altura sí lo hacía; los datos demuestran que las personas con menor talla presentan unos ingresos inferiores a las personas con talla alta, siendo las diferencias de 500 euros/año por cada 5 centímetros de diferencia, incluso refiriendo ocupar puestos de menor categoría profesional<sup>(11)</sup>.

### 3. Tratamiento con GH de la talla baja idiopática

Si nos planteamos tratar a un niño con TBI, hemos de tener claro que el objetivo principal es aumentar su calidad de vida a través de un aumento de su estatura, evitando efectos secundarios que repercutan sobre su salud. Por lo tanto, antes de instaurar un tratamiento se debe tener claro que su objetivo principal es el bienestar del niño y que no ha de tener efectos secundarios que repercutan sobre su salud ni a corto ni a largo plazo<sup>(4)</sup>.

Hoy en día, la experiencia con el tratamiento con GH es muy amplia, ya que se utiliza desde hace muchos años en deficiencia aislada o combinada de GH, en los síndromes de Turner o Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, pequeños para su edad gestacional (PEG) y defectos moleculares del gen SHOX<sup>(9)</sup>. En cada una de estas indicaciones, la eficacia es variable, según el diagnóstico, edad del paciente, dosis... En cualquier caso, se asume una mejoría relevante cuando la talla adulta aumenta una DE sobre la esperada. Esta mejoría supone ganar entre 6 y 7 cm en talla adulta<sup>(2)</sup>.

En el año 2003 la FDA aprueba el uso de GH en pacientes con TBI, basándose exclusivamente en motivos auxológicos (talla inferior a -2,25 DE) con dosis iniciales que varían entre 33 a 50 mcg/kg/día, y que podrían aumentarse después del primer año si la respuesta al tratamiento se considera inadecuada (ganancia < 0,3 DE de talla)<sup>(12,13)</sup>. Después de 15 años, ni la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni el Ministerio de Sanidad han aprobado esta indicación en Europa ni en España. Entre las razones está su alto costo, su menor beneficio en comparación con otras enfermedades para las que está indicada y posibles efectos adversos metabólicos a largo plazo. Sin embargo y a pesar de no estar entre sus indicaciones de uso, en el año 2016, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) lanza una guía de recomendaciones del tratamiento con GH y, debido a la disparidad encontrada en la respuesta al tratamiento en TBI, recomiendan evaluar a los pacientes a los 12 meses de iniciado el tratamiento, tanto a nivel auxológico como a nivel de impacto psicosocial, recomendando optimizar la dosis entre 35 mcg/kg/día y 67 mcg/kg/día<sup>(14)</sup>. Si bien es cierto que aún no se

ha llegado a un consenso sobre el uso de GH en TBI, los estudios muestran un alto porcentaje de respuesta positiva (90%), aunque con resultados variables<sup>(15)</sup>.

La utilización de GH en el tratamiento de la TBI es segura y eficaz para promover el crecimiento en un porcentaje de pacientes, aunque con un grado variable en la respuesta individual<sup>(13,16)</sup>. Casi todos los estudios realizados se iniciaron en series de pacientes de edades avanzadas, en general superiores a 9-10 años de edad y en muchos de ellos los pacientes entraron en pubertad en el curso del primer año de tratamiento con GH. En estos estudios se observó que el aumento promedio en la talla adulta tras 4-7 años de tratamiento era variable y dependiente de la dosis, con un alto grado de dispersión de los valores individuales, en concordancia con la heterogeneidad de los pacientes incluidos<sup>(13,16)</sup>. Con dosis de 28,5-34 mcg/kg/día la ganancia media osciló entre 0,93 y 1,55 DE de talla. Con dosis de 43-66 mcg/kg/día la ganancia media osciló entre 1,3 y 1,85 DE de talla. Hay que señalar que en los estudios en los que existió placebo<sup>(6)</sup>, grupo control coetáneo<sup>(13)</sup> o grupo control histórico<sup>(17,18)</sup>, también se observó una ganancia de talla en estos grupos que osciló entre 0,37 y 0,54 DE de talla, lo que viene a señalar la dificultad de incluir pacientes con características homogéneas en estas poblaciones, particularmente cuando el tratamiento se inicia a edades peripuberales o puberales y que algunos pacientes con RCCD han podido ser incluidos en estas series.

Sin embargo, más recientemente se ha observado que cuando el tratamiento se inicia en edades más tempranas ( $7,6 \pm 1,8$  años) la ganancia con una dosis estándar de GH ( $32,1 \pm 3,3$  mcg/kg/día) durante los dos primeros años de tratamiento, permaneciendo los pacientes prepuberales, es de  $1,2 \pm 0,4$  DE de talla<sup>(16)</sup>. La magnitud de la respuesta fue similar a la que se observó en un grupo de pacientes con deficiencia de GH (DGH, n=127) y en otro grupo de pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación postnatal de talla (PEG, n=96) de edades similares y en los que se habían utilizado dosis también similares de GH. No se observaron cambios significativos en los valores de glucemia, ni en los índices *Homeostatic model assessment* (HOMA) y *quantitative insulin-sensitivity check index* (QUICKI) durante el tratamiento. Estos datos sugieren que el tratamiento con GH en estos pacientes cuando se inicia en edades prepuberales permite una ganancia significativa y con relevancia clínica durante los dos primeros años de tratamiento<sup>(16)</sup>. Esta ganancia es similar<sup>(13,19)</sup> e incluso superior<sup>(13)</sup> a la obtenida cuando se emplean las mismas dosis de GH o incluso dosis superiores en edades más tardías y por periodos más prolongados de tiempo.

Aunque los parámetros de buena respuesta no han sido claramente establecidos, algunos estudios muestran que la mayor ganancia de talla se asocia

con una talla más baja al inicio en DE, menores niveles de IGF-1, menor velocidad de crecimiento pretratamiento y mayor retraso de edad ósea<sup>(6)</sup>.

En resumen, los datos actuales sobre el uso terapéutico de GH en niños con TBI, indican que éste ha sido, a diversas dosis, eficaz para promover el crecimiento y conseguir una talla adulta superior a la esperada si hubiesen permanecido sin tratamiento. Sin embargo, un análisis más minucioso revela una amplia dispersión de los resultados y que hay pacientes buenos y malos respondedores, e incluso pacientes que no han respondido al tratamiento. Estos datos confirman la heterogeneidad etiológica y fisiopatológica del grupo de pacientes incluidos bajo la denominación de TBI, y sugieren que una vez iniciado el tratamiento, éste sólo debería continuarse si la ganancia de talla durante el primer año de tratamiento fuese superior a 0,3-0,4 DE de talla. La necesidad de ajustar las dosis de GH de forma individualizada para cada paciente puede ser también considerada, tal como señalan diversos trabajos<sup>(13,20,21)</sup>. Es posible que la exclusión exhaustiva de los casos sospechosos de RCCD, el inicio del tratamiento en edades más tempranas y la suspensión del tratamiento en los malos respondedores, puedan contribuir a delimitar de forma más precisa los pacientes que pueden o no beneficiarse del tratamiento con GH y a obtener mejores resultados, incluso empleando dosis similares a las utilizadas en el tratamiento de los pacientes con déficit de GH<sup>(16)</sup>. Sin embargo, existen lagunas en relación al momento de inicio del tratamiento y a las dosis a utilizar. Para establecer las dosis y la efectividad óptima del tratamiento son necesarios estudios de tipo longitudinal que iniciados en edades prepuberales se continúen hasta alcanzar la talla adulta<sup>(3,6)</sup>.

Por todo lo explicado, hasta la fecha, el uso de GH en pacientes con TBI parece seguro, al menos mientras se está administrando el tratamiento. Estudios internacionales postcomercialización y ensayos controlados con placebo así lo han demostrado, viendo una clara relación entre el inicio precoz de tratamiento y aumento de talla final<sup>(22,23)</sup>. Es fundamental identificar a los no respondedores para ahorrar recursos económicos y humanos asociados al tratamiento, así como evitar las repercusiones psicosociales de los pobres resultados obtenidos en estos casos. El esfuerzo debe centrarse en realizar un adecuado diagnóstico, e intentar no incluir en el grupo de TBI a pacientes que presenten tallas bajas disarmónicas (como por ejemplo alteraciones del gen SHOX), que produzcan una mala respuesta al tratamiento o la necesidad de dosis mayores de GH, o alteraciones genéticas del eje somatotropo que puedan producir resistencia a la acción de la GH<sup>(24,25)</sup>.

#### 4. Otros posibles tratamientos en TBI

La oxandrolona es un andrógeno sintético que fue utilizado en niños prepuberales, pero que condicio-

na una aceleración significativa de la edad ósea y no conlleva incrementos significativos en la talla adulta, por lo que no está recomendado actualmente<sup>(16)</sup>.

El IGF-I recombinante se utiliza en el tratamiento de la deficiencia grave de IGF-I, además de los casos de delecciones del gen GH1 de GH que han desarrollado anticuerpos a la GH. En pacientes con TBI, que no han respondido al tratamiento con GH, el IGF-I podría ser una opción terapéutica lógica, siempre y cuando quede correctamente demostrada su indicación, aunque aún se tienen pocos datos sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento en este grupo de población<sup>(26,27)</sup>.

La monoterapia con Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) en ambos sexos no ha arrojado resultados significativos y no se recomienda en el tratamiento de la TBI. Lo mismo sucede con los inhibidores de aromatasa<sup>(28,29)</sup>.

Como se comentaba previamente, se ha sugerido que el niño con talla baja tiene menor competencia social y más problemas que sus pares con talla normal. La inteligencia de los niños con TBI es normal y sus problemas sociales se incrementan durante la adolescencia, por ser un período especialmente vulnerable. Por ello, la evaluación y el apoyo psicológico en los niños afectados son fundamentales en estrecha colaboración con el equipo médico, tanto para evitar falsas expectativas como para ayudarlo a la mejor adaptación psicosocial a su medio<sup>(7)</sup>.

#### 5. Conclusiones

La TBI es una entidad clínica heterogénea en la que se incluyen aquellos niños en los que no se conoce la causa de su baja estatura y en los que se espera que su talla adulta sea también baja. El diagnóstico de la TBI exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del trastorno del crecimiento. No parece adecuado incluir dentro de la TBI aquellos casos de RCCD en los que la talla adulta de los familiares que presentaron RCCD es normal, ya que las expectativas de talla adulta y la actitud terapéutica en estos pacientes son netamente diferentes a las que hoy se preconizan para la TBI.

El objetivo principal del tratamiento de la TBI es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y la ausencia de efectos secundarios. Los datos de los que disponemos actualmente parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la TBI es segura y eficaz, aunque existe una amplia variabilidad en la respuesta individual. Este tratamiento estaría indicado en los pacientes en los que existiese una buena respuesta auxológica con ausencia de efectos secundarios.

Cuando nos encontramos ante un paciente afecto de una TBI (una vez descartadas otras patologías o alteraciones), deberíamos recurrir a los conocimientos adquiridos en Bioética y buenas prácticas clínicas para determinar qué niños debemos tratar y cuáles no. Deberíamos explicar al niño y a su familia la situación, la posible evolución y las posibilidades de tratamiento existentes para no llevar a engaños ni expectativas poco realistas<sup>(30)</sup>. Es fundamental que la decisión se tome mediante el modelo de decisión compartida entre el profesional, los padres y el paciente, reconociendo los puntos de vista personales de la familia (padres e hijo), entendiendo las peticiones y presiones de la familia, discutiendo el papel que ejercen los factores culturales y exponiéndoles la evidencia disponible más reciente al respecto, tanto de respuesta al tratamiento como de posibles efectos adversos<sup>(30)</sup>.

### Referencias Bibliográficas

- Rosenbloom AL. Pediatric endo-cosmetology and the evolution of growth diagnosis and treatment. *J Pediatr*. 2011;158:187-93.
- López Siguero JP. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento: bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Evid Pediatr*. 2011;7:51.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Sanger P, Reiter EO, Ross JL et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocr Metab*. 2008;93:4210-7.
- Carrascosa A, Ferrández-Longás A, Gracia R, López-Siguero JP, Pombo M, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(3):204.e1-204.e11.
- Şıklar Z, Kocaay P, Çamtosun E, İsakoca M, Bü Hacıhamdioğlu B, Savaş S, et al. The Effect of Recombinant Growth Hormone Treatment in Children with Idiopathic Short Stature and Low Insulin-Like Growth Factor-1 Levels. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(4):301-306.
- Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr*. 2005;146:45-53.
- Van Gol SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1402-8.
- Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr*. 2007;96:715-9.
- Human growth hormone (somatotropin) for the treatment of growth failure in children. [En línea] [fecha de consulta: 27-VII-2011]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA188>.
- Visser-Van Balen H, Geenen R, Kamp G, et al. Motives for choosing growth-enhancing hormone treatment in adolescents with idiopathic short stature: A questionnaire and structured interview study. *BMC Pediatr*. 2005;5:15.
- <https://www.smh.com.au/national/want-to-earn-more-then-youve-got-to-be-tall-and-fat-20090517-b76o.html>.
- Avilés C, Bermúdez C, Martínez A, Hernán García H. Estatura final en niños con talla baja idiopática tratados con hormona del crecimiento. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(1):37-42.
- Albertsson K, Aronson S, Gustavsson J, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final age in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4442.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen D, Cohen LE, Quintos JB et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-397.
- Silvers J, Marinova D, Mercer M, Connors A, Cuttler L. A National study physicians recommendations to initiate and discontinue Growth Hormone for Short Stature. *Pediatrics*. 2010;126:468.
- Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, et al. Growth hormone (GH) secretory status evaluated by GH peak after two pharmacological GH release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by GH therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:106-14.
- Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5247-53.
- López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idio-

- pathic short stature treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;139:1595-602.
19. López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Paz Cerezo M, Martínez Valverde A. Spontaneous development of idiopathic short stature. Analysis of a group of 42 children followed to their final body height. *An Esp Pediatr.* 1998;483:261-6.
20. Keni J, Cohen P. Optimizing growth hormone dosing in children with idiopathic short stature. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:70-4.
21. Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;942:483-90.
22. Leschek E, Rose S, Yanovski J, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in prepubertal children with idiopathic short stature: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-8.
23. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2007;68:53-62.
24. Vasques GA, Amano N, Docko AJ, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B gene (NPR2) as a cause of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1636-44.
25. Hirschfeldova K, Solc R, Baxova A, et al. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis. *Gene.* 2012;491:123-7.
26. Chernauskas SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;923:902-10.
27. Midyett LK, Rogol AD, Van Meter QL, Frane J, Bright GM. Recombinant Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I Treatment in Short Children with Low IGF-I Levels: First-Year Results from a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009.
28. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;1234:e752-62.
29. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Childhood and Adolescence: A Single Center. Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;95:109-17.
30. de Vries MC. A Tango for Four: Deciding on Growth Hormone Therapy in Idiopathic Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2013;79:2-3.



# Controversias en el tratamiento con hormona de crecimiento en la talla baja idiopática

Ana Lucía Gómez Gila

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. UGC Pediatría y sus AAEE, Hospital Infantil, HHUU Virgen Rocío. Sevilla*

## Introducción

La talla baja es el motivo más frecuente de referencia a las Unidades de Endocrinología Pediátrica, aunque la mayoría de estos niños no presentan alteraciones endocrinológicas.

La hormona de crecimiento (GH) es una proteína que interviene en la regulación del crecimiento y en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, tanto de forma directa como indirecta a través de los factores de crecimiento similares a la insulina. En niños con deficiencia de GH, el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento estimula el crecimiento lineal y mejora la velocidad de crecimiento.

Inicialmente, la utilización de la hormona de crecimiento, al ser ésta extraída de hipófisis de cadáver y ser escasa su disponibilidad, se restringió al tratamiento de la deficiencia hormonal severa. En 1985 se empieza a utilizar hormona de crecimiento recombinante (rhGH) que puede producirse a gran escala y, al desaparecer los problemas de obtención, se desarrollaron rápidamente numerosos estudios para tratar con rhGH distintas entidades que asocian talla baja sin deficiencia hormonal. El advenimiento de la rhGH marcó un cambio de paradigma en la endocrinología pediátrica, ampliando su alcance más allá del reemplazo en la deficiencia, para incluir la terapia de aumento hormonal farmacológico <sup>(1)</sup>.

Se produjo una notable expansión terapéutica, encabezada por la industria y facilitada por endocrinólogos pediátricos. Dentro de este entorno permisivo, el tratamiento con rhGH se convirtió en un paradigma de "biotecnología expansiva" en donde una tecnología biomédica, originalmente diseñada para el tratamien-

to de enfermedades, se expande, con el aliento de médicos bien intencionados y apoyo de la industria, al tratamiento de condiciones que difuminan el límite conceptual entre la enfermedad y la variación <sup>(2)</sup>.

El entusiasmo por aumentar la altura en los niños que son bajos por razones distintas de la deficiencia de GH (DGH) surgió de la suposición de que la baja estatura en los niños era una condición incapacitante que requería y era merecedora de tratamiento, al ser éste seguro y bien tolerado incluso a dosis crecientes y suprafisiológicas, y que el aumento de talla mediado por rhGH, al mejorar la talla, mejoraría también la calidad de vida. Hoy, sin embargo, la validez de cada una de estas suposiciones ha sido cuestionada, debido a la escasez de evidencia científica en la que se sustentan <sup>(3)</sup>.

Las indicaciones aprobadas por la *European Medicines Agency* (EMA) son, además de la DGH, el síndrome de Turner, la talla baja secundaria a insuficiencia renal crónica, el síndrome de Prader Willi, los niños pequeños para la edad gestacional sin recuperación espontánea y las alteraciones del gen *shox* (*short stature homeobox-containing*).

En 2003 la *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó el tratamiento con rhGH en la talla baja idiopática (TBI). Dicha indicación no ha sido incluida por la EMA. En la actualidad, la TBI no es una indicación admitida en nuestro país, si bien, en algunos casos podría ser administrada por uso compasivo.

## Definición

La TBI es una descripción clínica más que una enfermedad. No existe un criterio uniforme de definición en la comunidad científica.



La descripción más reciente refiere que la TBI, anteriormente conocida como estatura baja variante normal o estatura baja no GH-deficiente, se basa en la exclusión de otras causas probables de baja estatura, así como los siguientes criterios mínimos: tamaño normal al nacer ( $>-2$  SDS) para la edad gestacional, proporciones corporales normales, sin evidencia de enfermedad orgánica crónica, sin trastorno psiquiátrico o trastorno emocional grave, situación nutricional adecuada y sin evidencia de deficiencia endocrina. El ritmo de crecimiento durante todo el proceso de crecimiento puede ser lento o normal<sup>(4)</sup>. En esta clasificación se subdivide la TBI en familiar y no familiar y en cada uno de estos subgrupos habría que considerar el inicio de la pubertad (normal, retrasada o desconocida). La TBI englobaría, por tanto, a un grupo heterogéneo de trastornos e incluso las denominadas variantes normales de la talla baja<sup>(5)</sup>. En este punto habría que preguntarse, por tanto, si la TBI es una entidad patológica, una variante de la normalidad o ambas. Resulta difícil establecer un protocolo de estudio de eficacia de tratamiento, cuando no tenemos claro cómo elegir una muestra homogénea de casos a valorar.

Mientras que en general se define la TBI como una talla inferior a  $-2$  DS de la talla media para la edad (p2.3), en ausencia de una enfermedad endocrina, metabólica o de otra naturaleza que la justifique<sup>(6,7)</sup>, la FDA utiliza un criterio algo más restrictivo para indicar tratamiento con rhGH, que recomienda para una talla inferior a  $-2.25$  DS (p1.2) asociada a una velocidad de crecimiento que no permita alcanzar una talla adulta en rango de normalidad<sup>(8)</sup>. El punto de corte de  $-2.25$  DS se corresponde con una talla de 160 cm en hombres y 150 cm en mujeres<sup>(9)</sup>.

## Diagnóstico

Los avances que se han producido en el diagnóstico de la talla baja probablemente nos deben de llevar a redefinir cuál es el esfuerzo diagnóstico que se debe realizar para excluir "otras causas de talla baja". Nuevamente en este punto no existe un consenso internacional que defina cuál es el protocolo de actuación ante la sospecha de TBI.

Dado que la TBI es un diagnóstico de exclusión, resulta imprescindible establecer qué anomalías clínicas deben excluirse antes de llegar a esta entidad.

El diagnóstico de TBI se basa fundamentalmente en criterios auxológicos. Tras descartar las causas prenatales de hipocrecimiento, se debe excluir también a los niños con proporciones corporales anormales<sup>(10)</sup>. Resulta imprescindible medir correctamente las proporciones corporales y compararlas con tablas de referencia adecuadas. Ante la sospecha de displasia esquelética, se debería realizar un estudio radiológico completo<sup>(11)</sup>. Se han descrito más de 400 displasias

óseas<sup>(12)</sup>, muchas de las cuales no son de diagnóstico directo. El principal signo suele ser la desproporción corporal, que no siempre es evidente, de ahí la importancia de una exploración física minuciosa del niño, y con frecuencia de sus progenitores, para descartar esta patología. Ante la menor sospecha de displasia esquelética estaría indicado realizar estudios moleculares de las formas más frecuentes (FGFR3, SHOX, NPR2, COMP, COL9A1, COL9A2, MATN3)<sup>(13)</sup>.

El diagnóstico diferencial entre la TBI y el déficit parcial de hormona de crecimiento no está bien establecido<sup>(3)</sup> y el punto de corte entre la respuesta normal y patológica en los test de provocación ha cambiado varias veces en los últimos años, lo cual nuevamente dificulta la interpretación de los resultados del tratamiento con rhGH en los ensayos realizados hasta ahora<sup>(14)</sup>.

Dado el número de causas genéticas de trastornos del crecimiento se está expandiendo rápidamente, estas condiciones también deberían ser excluidas<sup>(15)</sup>. La rápida expansión del uso de paneles genéticos basados en el exoma hace prever que, en un futuro próximo, un resultado negativo en un panel de causas genéticas conocidas pueda ser obligatorio<sup>(16)</sup>.

## Tratamiento

Tal y como se ha comentado previamente, la EMA no ha incluido la TBI como indicación de tratamiento con rhGH, por lo que los niños diagnosticados de TBI no pueden ser tratados en los países miembros de la Unión Europea.

Se ha propuesto la utilización por uso compasivo de este tratamiento, al menos en algunos casos. Ante esta posibilidad hay que preguntarse si existe evidencia científica sobre la eficiencia del tratamiento con rhGH en TBI y la respuesta es negativa. En 2016 se publicó una Guía Clínica desde la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Americana<sup>(14)</sup> revisando desde el punto de vista de la evidencia la indicación de tratamiento en estos niños y en sus conclusiones se muestra contraria al uso rutinario de rhGH en todos los niños con talla inferior a  $-2.25$  SDS. Concluye que la respuesta al mismo es muy heterogénea, con una ganancia media de talla de 5 cm, pero con una respuesta interindividual muy variable, por lo que considera que la decisión de tratamiento debe realizarse de forma individualizada, ya que muchos niños no responden al tratamiento. Recomendamos que la decisión se tome tras explicar cuidadosamente a la familia riesgos y beneficios y que se evalúe cuidadosamente la respuesta al año, tanto desde el punto de vista físico como psicológico y de calidad de vida.

No existe acuerdo sobre qué grupo de niños con TBI debe ser tratado. A la heterogeneidad dentro del diagnóstico hay que añadir la dificultad de predicción

de talla adulta espontánea, esto es, sin tratamiento. Tampoco se han establecido indicadores fiables de respuesta. El principal parámetro que se recomienda para clasificar a los respondedores de los que no lo son, es la velocidad de crecimiento del primer año de tratamiento <sup>(14)</sup>. Sin embargo, la velocidad de crecimiento, el cambio de altura en desviaciones estándar o la mejoría en la previsión de talla adulta, son cambios dinámicos que no predicen de manera confiable la talla adulta <sup>(17)</sup>.

Los ensayos clínicos que se han realizado muestran resultados a corto plazo. Los resultados de talla final se basan en estudios retrospectivos, con heterogénea definición de los grupos de estudio, de edad de inicio de tratamiento y de dosis empleada, lo cual dificulta su interpretación. Sólo existen 3 estudios aleatorizados dos de talla adulta y únicamente uno de ellos tiene grupo control con placebo <sup>(19)</sup>. En este trabajo se presentan datos de 34 pacientes a talla adulta (22 con GH, 12 con placebo), obteniendo una diferencia entre ambos grupos de 3,7 cm (IC95% de 0,86 a 6,54 cm). Los 3 estudios aleatorizados difieren tanto en los criterios diagnósticos empleados (punto de corte de GH), en la inclusión o no de niños nacidos pequeños para la edad gestacional, en la dosis de hormona empleada (0,22-0,47 mg/kg/semana), el número de dosis (3-7 por semana) y la duración media del tratamiento (4,6-6,2 años). Una revisión sistemática publicada en 2011 informó que (i) ninguno de los estudios de talla adulta tiene criterios de alta calidad científica (ii) la magnitud general del efecto GH en la reducción del déficit de talla adulta en niños con ISS era un promedio menor que el logrado en otras condiciones para las que la rhGH está indicada y; (iii) que la respuesta individual a la terapia fue muy variable <sup>(19)</sup>. Muchos de los pacientes incluidos en estos estudios mantuvieron tallas inferiores a -2SDS, por lo que cabría concluir que no alcanzaron el objetivo de mejora propuesto.

La nueva guía americana <sup>(14)</sup> sugiere individualizar la decisión de tratamiento en una toma de decisiones compartida con el niño y su familia, pero no establece criterios basados en la evidencia científica para tomar dicha decisión. En base a los estudios anteriormente mencionados de baja-moderada calidad y a otros de aún menor evidencia científica, se sugiere que la mejor respuesta se obtendría en los niños con padres más altos, mayor retraso en la edad ósea y mejor predicción de talla adulta al inicio del estudio, esto es, al grupo con probablemente mejor pronóstico de talla adulta sin tratamiento.

Tampoco hay consenso en cuanto a la dosis óptima a utilizar. Mientras la guía americana recomienda iniciar a dosis de 0,24mg/kg/semana, con posterior incremento de la dosis hasta 0,47 mg/kg/semana si la respuesta no es óptima <sup>(14)</sup>, un estudio europeo sugiere que si aceptamos que la mayor respuesta al trata-

miento se observa en el primer año, iniciar con dosis elevadas es más efectivo que una dosis menor con incrementos posteriores <sup>(20, 21)</sup>. Dosis excesivamente elevadas en niños pre-púberes con TBI aumentan inicialmente la ganancia de altura durante el tratamiento pero, al mismo tiempo, aceleran la maduración ósea, lo que resulta en una altura adulta similar a los controles no tratados <sup>(22)</sup>.

Otro de los argumentos a favor de tratamiento con rhGH en niños con TBI ha sido mejorar la salud psicológica y la calidad de vida. Se ha asumido que la talla baja como característica clínica aislada, provoca morbilidad desde el punto de vista psicológico y que, por tanto, el tratamiento con rhGH mejoraría este desajuste. Por un lado, los estudios realizados en población general no han demostrado que la talla baja sea un factor de riesgo para una adaptación psicosocial deficiente <sup>(23, 24)</sup>. Por otro lado, los estudios realizados para demostrar la mejoría psicológica del tratamiento con rhGH son de baja calidad científica, ya que incluyen características que introducen un alto riesgo de sesgo en su diseño o ejecución, por lo que no deberían utilizarse para establecer los beneficios del tratamiento <sup>(25)</sup>. Por último, en aquellos niños en los que se demuestre un problema de adaptación psicológica a su talla se deberían considerar las opciones no farmacológicas para promover el ajuste psicosocial, incluidas las estrategias de afrontamiento y el apoyo social <sup>(26)</sup>.

Son escasos los estudios de calidad de vida relacionados con la salud en niños con TBI y tratamiento con rhGH y sus resultados también son contradictorios y no concluyentes por lo que tampoco pueden considerarse un argumento para considerar la terapia <sup>(27)</sup>.

La seguridad durante el tratamiento con rhGH ha sido extensamente estudiada en estudios post-comercialización. La información disponible al respecto indica una baja prevalencia de efectos secundarios, inferior al 3% de los niños tratados <sup>(14)</sup> y, si bien la metodología de recogida de información no es óptima, es poco probable que se hayan pasado por alto efectos graves durante la terapia. No obstante, dado que la seguridad es un concepto relativo, habría que considerar si ese pequeño riesgo es asumible para aquellos niños que no van a responder al tratamiento, por lo que la relación riesgo/beneficio siempre va a resultar desfavorable.

No está tan clara la seguridad del tratamiento a largo plazo. SAGhE es un estudio internacional multicéntrico con la participación de ocho países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Suecia, Suiza y Gran Bretaña) que evalúan durante etapa adulta a aquellos pacientes que durante su infancia recibieron tratamiento con rhGH en el período comprendido entre 1985-1997 para las indicaciones que catalogan de "riesgo bajo de mortalidad": DGH idiopática, TBI y pequeño para la edad gestacional. En

2009 el grupo francés (6928 niños) hizo saltar la alarma por un incremento en la tasa de mortalidad en los pacientes tratados (*Standardized Mortality Ratio-SMR*: 1.33) en relación con la aparición de tumores óseos (*SMR* 5), eventos cardiovasculares (*SMR* 3.07) o hemorragia cerebral o subaracnoidea (*SMR* 6.66), especialmente en el subgrupo de pacientes con dosis de rhGH superiores a 0.050 mg/Kg/día (2.7-2.9 veces mayor mortalidad frente a dosis inferiores) <sup>(28)</sup>. Ante esta publicación el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA publicó una nota informativa limitando el estudio francés por cuestiones metodológicas y restándole consistencia. Los resultados del resto de los países del estudio no han reproducido estos hallazgos <sup>(29)</sup>. Es posible que estos resultados se deban a diferencias entre las fuentes de datos, los grupos de población y la clasificación. En conjunto, los científicos temen por la seguridad a largo plazo de los niños que reciben tratamientos con dosis altas de rhGH. Estudios posteriores no han encontrado esta asociación entre tratamiento con rhGH e incremento de la mortalidad <sup>(30-32)</sup>. Sin embargo, todos ellos, al igual que las sociedades científicas, recomiendan que los posibles destinatarios del tratamiento con rhGH sean informados sobre la incertidumbre con respecto a los posibles efectos adversos posteriores al tratamiento y la necesidad de un estudio continuo de la seguridad a largo plazo.

Los costes del tratamiento con rhGH son sustanciales y presentan una consideración importante para la asignación de recursos médicos. En 2011, el costo estimado de la terapia con hormona de crecimiento en Europa fue de aproximadamente 20.000 euros por año de tratamiento, lo que corresponde a alrededor de 27.000 euros por centímetro ganado <sup>(19)</sup>. Aunque este coste se ha reducido significativamente en los últimos años, continúa siendo un gasto significativo para cualquier sistema de salud y potencialmente desvía un grupo limitado de recursos de otras necesidades.

## Conclusiones

La escasa disponibilidad de información sobre el uso de HC en TBI, la limitada validez científica sobre su efectividad y seguridad (debido a escasez de ensayos clínicos aleatorizados, muestras pequeñas, insuficiente control de sesgos, poca duración de los seguimientos, inadecuada selección de las medidas de resultados utilizadas (medidas intermedias), la escasa magnitud del incremento de talla final publicado, la ausencia de pruebas sobre la mejora de la calidad de vida percibida por pacientes y familiares, la ausencia de información válida sobre coste-efectividad, el alto coste del tratamiento y la no inclusión de la TBI en los actuales "Criterios para la utilización racional de la HC en niños" aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, y publicados por

el Ministerio de Sanidad, no justifican recomendar de forma generalizada el tratamiento con rhGH para la personas con TBI.

## Referencias Bibliográficas

1. Allen DB: Clinical review: lessons learned from the hGH era. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3042-3047.
2. Buchanan A: Growth hormone: a paradigm of expansive biotechnologies. *Endocrinologist* 2001;11: 78S-82S.
3. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormonedeficiency and idiopathic short stature: newguidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Pediatrics* 2017;29:466-471.
4. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses Consortium: International Classificationof Pediatric Endocrine Diagnoses. 2016. <http://www.icped.org>
5. Rudman D, Kutner MH, Blackston D, Jansen RD, Patterson JH. Normal variant short stature: Subclassification based on responses to exogenous human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49: 92-99.
6. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4210-4217.
7. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Boutheiller R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R; en representación del Grupo Español de Consenso. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 204e1-204e11.
8. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143: 415-421.
9. National Center for Health Statistics: Centers for Disease Control Growth Charts for children aged 2 and older in the United States. 2010. <http://cdc.gov/growthcharts>
10. Ranke MB, Wit JM. Reflections on the US Guidelines on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 398-402.

11. Mehlman CT, Ain MC. Evaluation of the Child with Short Stature. *Orthop Clin N Am* 2015; 46: 523-531.
12. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet Part A* 2015; 167A: 2869-2892.
13. Argente J. Challenge in the management of short stature. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 2-10.
14. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE Quintos JB, et al on behalf of the Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 361-397.
15. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN, Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3080-3092.
16. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyven-voorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG: Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R145-R173.
17. Topor LS, Feldman HA, Bauchner H, Cohen LE. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. *Pediatrics* 2010; 126: 938-944.
18. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al., National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly and Co. Growth Hormone Collaborative Group. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3140-3148.
19. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011; 242:c7157.
20. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005;146: 45-53.
21. Michael B. Ranke MB, Wit JM. Reflections on the US Guidelines on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 398-402.
22. van Gool SA, Kamp GA, Odink RJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-van de Waal HA, Oostdijk W, Wit JM. High-dose GH treatment limited to the prepubertal period in young children with idiopathic short stature does not increase adult height. *Eur J Endocrinol* 2010;162: 653-660.
23. Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, BradleyRH, et al. Short stature in a population-based cohort: social, emotional, and behavioral functioning. *Pediatrics* 2009; 124: 903-910.
24. Sandberg DE, Gardner M: Short stature: is it a psychosocial problem and does changing height matter? *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 963-982.
25. Gardner M, Boshart ML, Yeguez CE, Desai KM, Sandberg DE: Coming up short: risks of bias in assessing psychological outcomes in growth hormone therapy for short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 23-30.
26. Visser-van Balen H, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Arch Dis Child* 2006; 91:433-439.
27. Deodati A, Cianfarani S. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9: 23-32.
28. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:416-425.
29. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Carel JC, Henrard S, et al. A. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E213-E217.
30. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2015; 25: 149-157.
31. Stochholm K, Kiess W. Long-term safety of growth hormone-A combined registry analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: :515-528.
32. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J ClinEndocrinolMetab*. 2017; 102:1661-1672.

## COMUNICACIONES ORALES

## 40 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Bilbao, 16 - 18 de mayo de 2018

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Apr.464

## OPTAN PREMIOS FSEEP

## O1/d2-001 Diabetes

## ESTUDIO DE COSTES DIRECTOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN ANDALUCÍA

M. Álvarez Castaño, MM. Alonso Montejó, JP. López Sigüero

Hospital materno infantil. Málaga

## Introducción:

La diabetes mellitus (DM1) es la segunda enfermedad crónica más frecuente en la infancia, con una prevalencia en Andalucía de 1,7/1000 pacientes menores de 15 años. Por ello, se trata de una enfermedad que conlleva un elevado gasto para el Sistema Nacional de Salud.

Objetivo del estudio: conocer el coste directo por persona achacable a la DM1, la variación según edad, sexo, tiempo de evolución, control metabólico y complicaciones o comorbilidades.

## Métodos:

Estudio descriptivo observacional multicéntrico realizado durante 6 meses consecutivos del año 2017. Criterios de inclusión: pacientes con DM1 (2 a 16 años), con al menos un año de evolución. Distribución aleatoria y muestreo proporcional en centros hospitalarios andaluces, teniendo en cuenta el número de pacientes de cada centro, y grupos de edad, ( 2-4; 5-7; 8-12 y 13-18).

En la encuesta de costes directos de la DM-1 se estudiaron las siguientes variables demográficas: edad de diagnóstico, evolución de la diabetes,

sexo y estadio puberal. Variables relacionadas con el control metabólico; (tratamiento con multiinyección o infusor continuo de insulina, uso de monitorización continua de glucosa, HbA1c media, hipoglucemias graves o cetoacidosis, comorbilidades o complicaciones) Se analizaron los costes directos sanitarios; medicación, materiales, pruebas complementarias y los relacionados con la asistencia sanitaria tanto hospitalaria como extrahospitalaria. Para comparar el grado de control metabólico con el coste de la enfermedad, consideramos una HbA1c >7,5% como punto de corte.

Estadística: contraste de hipótesis (T-Student, ANOVA, X2), en función del tipo de variable, y para ana-

Características pacientes (n=178) (DS)						
	HbA1c<7,5% (n=130)	HbA1c≥7,5% (n=48)	p	Ausencia de CC (n=150)	Presencia de CC (n=28)	p
Edad paciente	10,97 (3,06)	9,86 (3,69)	0,074	10,58 (3,31)	11,34 (2,92)	0,248
Edad al diagnóstico	6,36 (3,25)	5,37 (3,16)	0,076	6,03 (3,26)	6,58 (3,24)	0,444
Sexo (% varones)	53,8	43,5	0,227	52,7	42,3	0,329
HbA1Cs	6,71 (0,44)	8,03 (0,97)	-	7,08 (0,87)	6,91 (0,66)	0,260
Nº de Hipoglucemia	0,05 (0,24)	0,11 (0,315)	0,160	0,07 (0,28)	0,04 (0,19)	0,620
Nº Cetoacidosis	0,02 (0,124)	0	0,158	0,01 (0,08)	0,04 (0,19)	0,423
Coste medio por paciente según nivel de HbA1c y presencia o no de complicaciones/comorbilidades (CC) en euros						
	Nivel de HbA1c			Presencia o no CC		
	HbA1c<7,5% (n=130)	HbA1c≥7,5% (n=48)	p	Ausencia de CC (n=150)	Presencia de CC (n=28)	p
Insulina (fármaco + lenta)	2219,95	2173,60	0,909	2204,65	2225,04	0,868
Medicación: otras drogas (glucagon/insulinotrasna)	36,52	33,34	0,346	35,08	39,18	0,358
Materiales (frascos de glucemia, tiras cetónicas, Freestyle, sensor bomba, catéter bomba)	1562,30	1354,87	0,435	1516,76	1458,09	0,876
Pruebas diagnósticas (HbA1c, ac, celiaca, microalbuminuria, AC triales, rx, eco, ana gra, otras fr, calprotectina)	80,53	144,16	0,786	173,53	246,18	0,563
Consulta hospitalaria (Endoc, Enf DM, Olt, Tr. social, Otras espec)	425,72	461,55	0,345	433	447,13	0,786
Consulta extrahospitalaria (Pediatra, Endocrinólogo, Seguridad, Urgencias)	45,96	77,57	0,064	50,98	72,95	0,281
Hospitalización	168,71	272,45	0,479	187,99	241,01	0,787
Urgencias	67,68	97,21	0,253	81,74	38,83	0,050
Coste total	4067,37	4614,75	0,847	4683,73	4768,44	0,777



lizar la posible asociación entre la HbA1c y mayor incidencia de complicaciones, comorbilidades y/o costes.

#### Resultados:

Se incluyeron 178 pacientes (50,6% varones). Edad media al diagnóstico: 6 años y evolución media de  $4,69 \pm 0,29$  años. Los datos se reflejan en la Tabla adjunta.

#### Conclusiones:

El coste directo asociado a la DM en edad pediátrica en Andalucía es aproximadamente de 4700 euros por paciente.

No hemos detectado asociación entre el control metabólico, comorbilidades o complicaciones y coste de la enfermedad.

El buen control metabólico (HbA1c  $<7.5\%$  en el 75% de los pacientes), hace suponer que la Hb glicosilada no pueda ser considerada como una variable.

#### O1/d2-002 Diabetes

##### PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA CON SISTEMA INTEGRADO Y SUSPENSIÓN PREDICTIVA ANTES DE HIPOGLUCEMIA

J. González de Buítrago Amigo<sup>1</sup>, FJ Arroyo Díez<sup>2</sup>, I Rojo Durán<sup>1</sup>, M Fernández Llamas<sup>1</sup>, P González Vacas<sup>2</sup>, E Gil Poch<sup>2</sup>, N Camarena Pavón<sup>1</sup>, S Muñoz Pérez<sup>1</sup>, P Pascual Moreno<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. <sup>(2)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Perpetuo Socorro, Badajoz

#### Introducción:

El riesgo de hipoglucemia constituye una de las principales limitaciones para la consecución de un adecuado control metabólico en pacientes con DM1. El sistema integrado MiniMed<sup>®</sup> 640G y la suspensión automática antes de hipoglucemia (SmartGuard<sup>®</sup>) ofrecen una protección frente a la misma en población especialmente vulnerable como la pediátrica.

#### Métodos:

Estudio prospectivo, multicéntrico, en pacientes pediátricos con DM1, efectuado en tres fases consecutivas: MCG ciega dos semanas (fase 0), MCG a tiempo real (MCG-RT) dos meses con posibilidad de instauración de alarmas de hipo e hiperglucemia (fase 1) y MCG-RT con activación de SmartGuard<sup>®</sup> dos meses (fase 2). Las fases 1 y 2 fueron precedidas de una intervención educativa sobre el uso de la MCG y la parada predictiva. Tras cada fase se analizaron: porcentaje de tiempo y área bajo la curva (AUC) en hipoglucemia ( $<70$  mg/dl) e hiperglucemia ( $>180$  mg/dl), HbA1c, glucemias capilares diarias, complicaciones agudas (CAD o hipogluce-

mia grave), percepción de hipoglucemias (test de Clarke) y calidad de vida (Kidscreen27). El objetivo principal fue analizar la repercusión de la MCG-RT y la tecnología SmartGuard<sup>®</sup> sobre los eventos hipoglucémicos.

#### Resultados:

Se incluyeron 32 pacientes de  $12,16 \pm 3,34$  años (rango: 5,06-17,96) con DM1 de  $7,61 \pm 4,09$  años de evolución, en tratamiento previo con bomba de insulina durante al menos 3 meses ( $3,95 \pm 2,96$  años). La MCG-RT se asoció a reducción del tiempo en hipoglucemia ( $7,13 \pm 5,23$  vs  $3,99 \pm 2,35\%$ ;  $P=0,009$ ) y  $AUC < 70$  mg/dl ( $0,9 \pm 0,82$  vs  $0,5 \pm 0,48$ ;  $P=0,009$ ). Asimismo, el uso de SmartGuard<sup>®</sup> disminuyó nuevamente de forma significativa ambas variables (tiempo en hipoglucemia  $2,8 \pm 2,13\%$  y  $AUC < 70$  mg/dl  $0,3 \pm 0,35$ ) respecto al empleo aislado de la MCG-RT ( $P=0,031$  y  $P=0,022$  respectivamente). La reducción de hipoglucemia no se asoció a una modificación significativa de la HbA1c a lo largo del estudio ( $6,647 \pm 0,60$  en fase 0,  $6,644 \pm 0,54$  en fase 1 y  $6,684 \pm 0,52$  en fase 2). El número de glucemias capilares diarias sí disminuyó a lo largo del mismo ( $P < 0,001$ ).

#### Conclusiones:

Tanto la MCG-RT como su implementación con SmartGuard<sup>®</sup> permiten reducir el riesgo de hipoglucemia en población pediátrica con DM1 adecuadamente instruida en su uso, disminuyendo la necesidad de medición capilar y sin que ello se asocie a un incremento de HbA1c.

#### O1/d2-003 Diabetes

##### BETATROFINA COMO NUEVO BIOMARCADOR DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN PEDIATRÍA

L. Bosch i Ara<sup>1</sup>, A. Villalba<sup>2</sup>, M. Murillo<sup>3</sup>, M. Fonolleda<sup>2</sup>, F. Vázquez<sup>4</sup>, S. Rodríguez-Fernández<sup>2</sup>, J. Bel<sup>3</sup>, M. Vives-Pi<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. <sup>(2)</sup>Departamento Inmunología, Instituto Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona. <sup>(3)</sup>Unidad Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>(4)</sup>Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>(5)</sup>Instituto Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona

#### Introducción:

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune resultado de la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas. Tras el diagnóstico, hasta un 80% de pacientes experimentan espontáneamente durante meses una remisión parcial (RP). Se estudian nuevos biomarcadores como la proteína betatrofina (ANGPTL8) de función desconocida, pero que podría estar implicada en la evolución de



la DM1, en esta fase de RP e incluso utilizarse como diana terapéutica.

#### Material y métodos:

Estudio observacional de seguimiento. Se recogió plasma de 22 pacientes con DM1, edad al inicio del estudio  $9 \pm 4,5$  (años  $\pm$ SD), 50% mujeres, sin obesidad ni otra enfermedad autoinmune. Se analizaron los niveles plasmáticos de betatrofina (ELISA) al debut y tras 6, 12 y 18 meses de seguimiento. Se compararon con los niveles de 14 controles sanos no obesos de edades relacionadas y con una paciente con DM1 (HbA1c inicial de 13,5%, normopeso) que persiste en RP 6 años después del diagnóstico. Ésta precisa bajas dosis de insulina ( $<0,5$ UI/kg/día), presenta niveles de péptido-C estimulado de  $1,3$ ng/ml y una HbA1c ajustada por dosis de insulina (IDDA1c)  $<9$ , que indica RP. Los anticuerpos (GAD/IA2/Zn) son repetidamente negativos, así como el estudio de MODY. El tipaje HLA DR4/DQ8.

#### Resultados:

Los niveles plasmáticos de betatrofina fueron significativamente más elevados en los pacientes con DM1 en todas las fases estudiadas en comparación con sujetos control ( $258.4 \pm 77.2$ pg/ml, media  $\pm$ SD). Se observó una tendencia biológica, aunque no significativa, a disminuir los niveles plasmáticos de betatrofina a los 6 y 12 meses ( $724.1 \pm 633.9$ pg/ml,  $683.7 \pm 832.7$ pg/ml) respecto al diagnóstico ( $746.9 \pm 784.1$ pg/ml). La paciente en RP presenta unos niveles de betatrofina significativamente más altos ( $1535$ pg/ml).

#### Conclusiones:

Los niveles de betatrofina están aumentados en pacientes con DM1 durante los primeros 18 meses tras el diagnóstico en comparación con el grupo control, lo que demuestra que betatrofina es un biomarcador de DM1 pediátrica. Los valores elevados de esta hormona en una paciente con RP persistente pueden estar relacionados con la cronificación de la remisión. Sería importante poder estudiar los valores de betatrofina en fases más avanzadas y relacionar con el grado de autoinmunidad y reserva pancreática para determinar su potencial como biomarcador.

#### O1/d2-004 Tiroides

#### REPERCUSIÓN EN LA DESCENDENCIA DEL HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN PRIMER TRIMESTRE (1T)

G. Grau Bolado<sup>1</sup>, A. Aguayo Calcena<sup>1</sup>, A. Vela Desojo<sup>1</sup>, M.A. Aniel-Quiroga<sup>2</sup>, P. Martul Tobío<sup>1</sup>, I. Rica Etxebarria<sup>1</sup>, M. Espada Saénz<sup>3</sup>, Gorka Miranda<sup>3</sup>, Luis Castaño González

<sup>(1)</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. BioCruces.CIBERER. CIBERDEM. Ba-

arakaldo, Vizcaya. <sup>(2)</sup> Laboratorio Hormonas. Hospital Universitario Cruces. BioCruces. CIBERER.CIBERDEM. Barakaldo, Vizcaya. <sup>(3)</sup> Laboratorio Normativo de Salud Pública, Dpto. Sanidad del Gobierno Vasco, Derio, Vizcaya. <sup>(4)</sup> Psicología Clínica, Bilbao, Vizcaya.

#### Introducción:

El hipotiroidismo en 1T de embarazo puede afectar al desarrollo intelectual de la descendencia. ATA 2011 definía esta situación con TSH  $>10$  mU/L ó TSH  $2,5-10$  mU/L con T4L baja (OBJETIVO: Evaluar la relación entre TSH materna en 1T y el CI de sus hijos.

#### Material y métodos:

En 2104 mujeres sanas analizamos T4L, T3L, TSH, anti-TPO y yoduria en 1T. Calculamos percentiles en anti-TPO negativas ( $n=1900$ ): TSH  $3.23$  mU/L (p95), TSH  $3.75$  mU/L (p97) y T4L  $1.1$  ng/dl (p10). Estudiamos 343 niños de 7 años (WISC-IV) y comparamos sus resultados según TSH materna:  $\geq 2.5$  mU/L,  $\geq p95$  y  $\geq p97$  y según criterios de hipotiroidismo (ATA 2011). Valoramos separadamente los nacidos de madres con hipotiroidismo franco (TSH  $\geq 10$  mU/L).

#### Resultados:

##### • Embarazadas:

Medianas: TSH  $1.28$  mU/L ( $0.00-295$ ) y yoduria  $88.5$   $\mu$ g/L ( $16-875$ ).  $15\%$  TSH  $\geq 2.5$  mU/L ( $7\% \geq p95$  y  $4.7\% \geq p97$ ).  $9.7\%$  anti-TPO positivos.  $9.7\%$  T4L  $< p10$ . Gestantes con TSH  $\geq 2.5$  mU/L mayor prevalencia de T4L  $< p10$  y anti-TPO positivos que gestantes con TSH normal [ $10.2\%$  vs  $4.4\%$  y  $25\%$  vs  $7\%$  ( $p:0.000$ )]. Yoduria sin diferencias.  $4/2104$  hipotiroidismo franco autoinmune.

##### • Niños:

3 hijos de hipotiroideas francas tuvieron puntuaciones inferiores en todas las escalas vs resto de niños y vs nacidos de madres con TSH  $< 2.5$  mU/L. Los nacidos de madres hipotiroideas según ATA 2011 ( $n=15$ ) tuvieron  $8,6$  puntos menos en escala perceptiva (U-Mann-Whitney  $p<0.05$ ).

En los restantes 340 niños (excluidas hipotiroideas francas) diferencia en escala perceptiva comparando nacidos de madres con TSH  $\geq 2.5$  mU/L ( $13.5\%$ ) vs nacidos de madres con TSH normales [ $102.2$  vs  $108.1$  ( $p<0.002$ )]. No otras diferencias en los niños (Tabla 1). En este subgrupo, las madres con TSH elevada tenían menor yoduria [ $97.8$  vs  $112.8$   $\mu$ g/L ( $p:0.048$ )] y mayor porcentaje de T4L  $< p10$  y anti-TPO+ que el resto [ $26\%$  vs  $12.5\%$  ( $p:0.015$ ) y  $32\%$  vs  $10.8\%$  ( $p:0.000$ )].

Tabla 1

340 NIÑOS	n	Verbal	Perceptivo	Memoria de trabajo	Velocidad de procesamiento	Total
TSH $\geq 2.5$ mU/L	46	102.3	102.2 <sup>1</sup>	103.8	107.3	103.9
TSH $< 2.5$ mU/L	294	104.5	108.1 <sup>1</sup>	104.0	106.8	106.9
TSH $\geq p95$	23	101.9	102.6	104.5	105.8	103.5
TSH $< p95$	317	104.4	107.6	103.9	106.9	106.7
TSH $\geq p97$	14	105.7	102.8	108.3	107.4	106.7
TSH $< p97$	326	104.1	107.5	103.8	106.9	106.5

<sup>1</sup>  $p < 0.002$  (U-Mann-Whitney)

**Conclusiones:**

- El hipotiroidismo materno en 1T asocia menor CI en sus hijos.
- Consideramos adecuado realizar despistaje precoz de hipotiroidismo gestacional.

**O1/d2-005 Genética****“PROYECTO CRECEMOS”: RESULTADOS DE 48 MESES DEL ANÁLISIS DEL GEN SHOX**

M. Aza Carmona<sup>1</sup>, A. Belinchon Martinez<sup>2</sup>, C. de la Torre Gómez<sup>2</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>3</sup>, I. González Casado<sup>3</sup>, K.E. Heath<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas, Madrid. <sup>(2)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Sección de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas, Madrid.

**Introducción:**

SHOX codifica un factor de transcripción implicado en el crecimiento humano. La haploinsuficiencia de SHOX causa discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) y talla baja idiopática (TBI). Aproximadamente un 70% de los pacientes con DLW presentan alteraciones en SHOX o en sus enhancers.

**Objetivos:**

Búsqueda de alteraciones en el gen SHOX y sus enhancers en pacientes con DLW o TBI remitidos durante los primeros 48 meses del “Proyecto Creceemos”.

**Materiales y Métodos:**

Análisis de deleciones/duplicaciones en el gen SHOX y en sus regiones reguladoras mediante MLPA; y búsqueda de mutaciones puntuales y pequeñas inserciones/deleciones (indels) en la región codificante del gen SHOX mediante HRM y secuenciación Sanger.

**Resultados:**

Se han remitido un total de 2486 individuos durante los primeros 48 meses del proyecto. Se han identificado alteraciones asociadas a SHOX en 346 individuos, de los cuales 213 son probandos (15% del total de probandos) y 133 son familiares (32% del total de familiares). El 82% de los pacientes con alteraciones en SHOX presentaban sospecha de DLW. El 38% de las alteraciones identificadas son deleciones de los enhancers, 28% mutaciones puntuales o indels del gen SHOX, 21% son deleciones del gen SHOX, 10% duplicaciones de los enhancers, 2% de monosomías en mosaico de los cromosomas sexuales y 1% duplicaciones de SHOX. Se han identificado nuevas mutaciones puntuales: dos mutaciones de splicing, una mutación sin sentido

localizada en el homeodominio y una mutación de cambio de sentido localizada en el dominio de transactivación que parece tener un efecto fundador en una comarca de Galicia. También se han identificado varios pacientes con deleción de un único enhancer localizado 5' del gen SHOX, confirmando la patogenicidad de la ausencia de un único elemento regulador de la expresión del gen.

**Conclusiones:**

El nivel de detección de alteraciones de SHOX ha aumentado gracias al Proyecto Creceemos, siendo más probable la identificación de alteraciones cuando el paciente presenta características clínicas compatibles con DLW. Aunque las deleciones/duplicaciones de SHOX o sus enhancers son en su conjunto las alteraciones más frecuentes, ante un resultado de MLPA de SHOX normal es necesario continuar el estudio analizando posibles mutaciones puntuales/indels del gen.

**O1/d2-006 Gónadas****FUNCIÓN GONADAL Y RESERVA OVÁRICA EN MUJERES ADULTAS CON ANTECEDENTES DE PUBERTAD PRECOZ O ADELANTADA**

J.I. Labarta Aizpún<sup>1</sup>, M. López Úbeda<sup>1</sup>, L. Rodríguez Lázaro<sup>2</sup>, O. Redrado Giménez<sup>2</sup>, A. de Arriba Muñoz<sup>1</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(2)</sup> Servicio de Ginecología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Este estudio pretende valorar la función gonadal y la reserva ovárica en mujeres adultas que presentaron pubertad precoz (PP) o adelantada (PA) en función del tratamiento con análogos de LHRH (aLHRH).

**Material y métodos:**

PP tratadas con aLHRH: n=29, EC inicio aLHRH: 8.01±1.6 años (a), duración del tratamiento: 3.1±1.7 a, EC estudio: 22.5±3.4 a, intervalo fin tratamiento – estudio: 11.1±3.1 a.

PA tratadas con aLHRH: n=35, EC inicio aLHRH: 9.6±0.9 a, duración del tratamiento: 1.8±0.8 a, EC estudio: 21.6±3.7 a, intervalo fin tratamiento – estudio: 10.1±3.4 a.

PP/PA no tratadas: n=30, EC menarquia: 10.0±0.6 a, EC estudio: 23.8±4.7 a.

Valoración de la función gonadal por anamnesis ginecológica y de la reserva ovárica mediante determinación de estradiol, FSH, inhibina B (inh-B), hormona antimülleriana (HAM) y ecografía (volumen ovárico y conteo de folículos antrales). Estudio estadístico: sistema SPSS, p<0.05.

**Resultados:**

Todas las mujeres presentaron la menarquia tras suspender el tratamiento. Grupo PP-aLHRH: EC menarquia:  $12.5 \pm 1$  a, intervalo fin tratamiento – menarquia:  $1.3 \pm 0.75$  a. Grupo PA-aLHRH: EC menarquia:  $12.7 \pm 1$  a, intervalo fin tratamiento – menarquia:  $1.2 \pm 0.65$  a. Existe una correlación negativa entre intervalo fin tratamiento-menarquia y EC al inicio del tratamiento ( $r: -0.408$ ,  $p < 0.001$ ). Descendencia en el 8.5% (5 tratadas y 3 sin tratar). En la tabla 1 se presentan los marcadores bioquímicos de reserva ovárica en función del tratamiento con aLHRH. El 59.3% de las pacientes con criterios ecográficos de SOP tenían una HAM elevada ( $> 3$  ng/mL) frente al 40.7% de las que no tenían SOP ( $p < 0.05$ ). Los niveles de HAM fueron en los grupos de PP-aLHRH, PA-aLHRH y PP/PA-no aLHRH de  $13.7 \pm 22.5$ ,  $9.28 \pm 17.8$  y  $5.5 \pm 2.85$  respectivamente ( $p > 0.05$ ). La mayoría de las mujeres presentan un volumen ovárico dentro de la normalidad y el recuento de folículos antrales no se encontró disminuido en ninguna mujer.

**Conclusiones:**

La interrupción del tratamiento con aLHRH se acompaña de una recuperación integral del eje gonadal y permite adquirir una función reproductiva normal. La reserva ovárica valorada por los niveles de inhibina B y HAM es superior en las mujeres que no recibieron aLHRH no existiendo diferencias en el volumen ovárico y recuento de folículos antrales.

**Tabla 1.** Marcadores bioquímicos de reserva ovárica en función del tratamiento con análogos de LHRH

MARCADORES BIOQUÍMICOS		Tratamiento con análogos LHRH n=53	No tratamiento con análogos LHRH n=22	p
ESTRADIOL (pg/mL)				
Media±DE		43,83±35,55	38,27±15,21	0,483
		%	%	
Clasificación	< 60: NORMAL	84,9	90,9	0,388
	> 60: BRO	15,1	9,1	
FSH (pg/ml)				
Media±DE		6,27±2,63	6,33±1,78	0,921
		%	%	
Clasificación	< 20: NORMAL	96,2	95,5	0,653
	>20:BRO	3,8	4,5	
INHIBINA B (pg/ml)				
Media±DE		67,44±44,31	77,68±27,13	0,229
		%	%	
Clasificación	> 45: NORMAL	69,2	90,9	0,040
	< 45: BRO	30,8	9,1	
HORMONA ANTIMULLERIANA (ng/mL)				
Media±DE		11,23±19,99	5,50±2,85	0,048
		%	%	
Clasificación	>1: NORMAL	98,1	100	0,703
	<1: BRO	1,9	0	

LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; BRO: baja reserva ovárica.

**O1/d2-007 Metabolismo y Nutrición****PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS Y METILACIÓN PLACENTARIA: ASOCIACIÓN CON CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL DE LA DESCENDENCIA**

J. Bassols Casadevall<sup>1</sup>, S. Xargay Torrent<sup>1</sup>, B. Mas Parés<sup>1</sup>, E. Lizarraga Mollinedo<sup>1</sup>, E. Platero Gutierrez<sup>2</sup>, A. Bonmatí<sup>2</sup>, E. Barnes<sup>2</sup>, N. Boadas<sup>2</sup>, L. Ibáñez<sup>3</sup>, A. López Bermejo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI). Salt, Girona. <sup>(2)</sup> Hospital Dr Josep Trueta. Girona. <sup>(3)</sup> Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

**Introducción:**

Entre otras muchas funciones, la placenta modula el paso de ácidos grasos de la madre al feto. Un perfil desfavorable de ácidos grasos durante la gestación podría modificar la metilación de genes placentarios y causar en la descendencia un mayor riesgo para desarrollar enfermedades endocrino-metabólicas del adulto.

**Objetivo:**

Estudiar en placenta humana, la asociación del perfil de ácidos grasos con la metilación del ADN de regiones reguladoras del crecimiento pre y postnatal y correlacionar estos hallazgos con el desarrollo postnatal de la descendencia.

**Materiales y métodos:**

En una cohorte poblacional de 81 parejas de madres gestantes-recién nacidos, se determinó el perfil de ácidos grasos en placenta y se identificó la población con un perfil lipídico menos saludable [mayor cantidad de ácidos grasos saturados e insaturados omega-6 y menor cantidad de ácidos grasos insaturados omega-3]. Se analizó la asociación de dicho perfil de ácidos grasos con cambios epigenéticos de la placenta (metilación de los dominios de imprinting C19MC, ZNF331 y IGF2/H19) y el crecimiento y metabolismo de la descendencia a los 6 años de edad [peso, composición corporal y parámetros metabólicos (glucosa, HbA1C, insulina, lípidos séricos)].

**Resultados:**

El perfil lipídico menos saludable en placenta se asoció con hipometilación del dominio C19MC e hipermetilación de los dominios ZNF331 y IGF2/H19 (todos  $p < 0.05$ ). El perfil lipídico menos saludable en placenta se asoció con mayor grasa visceral, masa grasa, glucosa y HbA1C (todos  $p < 0.05$ ) en la descendencia a los 6 años de edad y fue un factor de riesgo para la acumulación de grasa visceral en estos niños (odds ratio: 1.2-5.9).

**Conclusión:**

El perfil de ácidos grasos de la placenta se asocia con la metilación específica de genes relacionados

con el crecimiento pre y/o postnatal y con cambios endocrinometabólicos de la descendencia y pueden ser de utilidad para identificar los recién nacidos con mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades metabólicas del adulto.

#### O1/d2-008 *Metabolismo y Nutrición*

##### **TEJIDO ADIPOSO MARRÓN EN PACIENTES PRE-PUBERALES: INFLUENCIA DEL GÉNERO Y DE LA SECUENCIA HIPOCRECIMIENTO PRENATAL - CATCH-UP POSTNATAL**

R. Malpique<sup>1</sup>, J.M. Gallego-Escuredo<sup>2</sup>, G. Sebastiani<sup>1</sup>, J. Villarroya<sup>2</sup>, A. López-Bermejo<sup>3</sup>, F. de Zegher<sup>4</sup>, F. Villarroya<sup>2</sup>, L. Ibáñez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Institut de Recerca Sant Joan de Déu - Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. <sup>(2)</sup> Instituto de Biomedicina, Universidad de Barcelona. Barcelona. <sup>(3)</sup> University of Leuven. Leuven, Bélgica. <sup>(4)</sup> Institut de Investigació Biomèdica de Girona, Hospital Dr. Josep Trueta. Girona

#### *Introducción y Objetivos:*

Los individuos nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), especialmente los que experimentan catch-up postnatal rápido, tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones endocrino-metabólicas antes de la pubertad. El tejido adiposo marrón (TAM), que es especialmente activo en la infancia, se ha asociado en adultos a protección contra enfermedades metabólicas, como obesidad, diabetes tipo 2 y dislipidemia. En este estudio, se determina por primera vez en pacientes prepuberles si la activación del TAM difiere entre individuos PEG y pacientes nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG).

#### *Sujetos y Métodos:*

Se estudiaron 86 pacientes prepuberles [41 AEG y 45 PEG; edad (promedio  $\pm$  SEM),  $8,5 \pm 0,1$  años], reclutados en dos estudios longitudinales prospectivos para determinar marcadores endocrino-metabólicos y composición corporal en los primeros años de vida. Se cuantificó la temperatura en la región supraclavicular (SCR) mediante la adquisición de imágenes con cámara de termografía infrarroja antes y después de aplicar un estímulo frío; determinándose el aumento del área de SCR térmicamente activable después del estímulo frío ( $\Delta$ AreaSCR) como índice de activación del TAM. Los resultados se correlacionaron con parámetros clínicos, endocrino-metabólicos y de inflamación, y con la grasa visceral y hepática (por resonancia magnética).

#### *Resultados:*

La capacidad de activación del TAM ( $\Delta$ AreaSCR) tendió a ser mayor -aunque no de forma significativa- en pacientes AEG. El análisis de los resultados por género y peso al nacer, mostró que las

niñas AEG tenían mayor activación del TAM que los niños AEG y las niñas PEG ( $p < 0.05$ ). El  $\Delta$ AreaSCR se correlacionó negativamente con la PCR-ultrasensible, el volumen hepático, el cociente grasa visceral/volumen hepático, y el cociente grasa visceral/grasa subcutánea.

#### *Conclusiones:*

Las niñas prepuberles AEG tienen mayor dotación de TAM comparadas con los varones AEG y con niñas PEG, que se relaciona inversamente con la cantidad de grasa ectópica. El seguimiento longitudinal de estas cohortes permitirá determinar si estas diferencias se mantienen en pubertad y si relacionan con el timing puberal, con cambios en el volumen hepático y en los depósitos de grasa visceral, y con el desarrollo de obesidad y de alteraciones metabólicas.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.465

#### O1/d2-009 *Crecimiento*

##### **IMPACTO DE LOS FACTORES PERINATALES Y EL CRECIMIENTO EN EL RESULTADO DEL NEURODESARROLLO A LOS 2 AÑOS EN RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS Y PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG)**

S. Ares Segura<sup>1</sup>, C. Díaz Gonzalez<sup>1</sup>, J. Díez Sebastian<sup>2</sup>, C. Fernández Pérez<sup>3</sup>, M.D. Elorza Fernández<sup>1</sup>, A. Pellicer Martínez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup>Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Medicina Preventiva. Madrid

El nacimiento antes de las 32 semanas de gestación, se asocia con un alto riesgo de mortalidad y discapacidad del desarrollo neurológico a largo plazo. El bajo peso al nacimiento es la principal causa de morbilidad en la infancia. Los primeros años suponen una ventana temporal crítica donde las secuelas son potencialmente reversibles.

#### *Objetivo:*

Evaluar el impacto de los factores perinatales en el neurodesarrollo en la población estudiada

#### *Método:*

Niños nacidos < 32 semanas de gestación y peso < 1500 gramos entre los años 2010-2013. Se incluyeron 310 niños, 214 niños con peso adecuado (PAEG) y 96 niños con peso < percentil 10 (PEG). Se recogieron los datos antropométricos y las variables neonatales.

La evaluación del neurodesarrollo a los 2 años, se realizó con test de Bayley versión II. Los índices psicomotor (IDP) y mental (IDM) normales: 100  $\pm$  15. Siendo < 75 puntos (-2DS) y < 85 puntos (-1DS).



**Resultados:**

Datos al nacimiento y a los 2 años (Tabla 1: panel A y B).

Se encontró correlación entre peso nacimiento y peso a los 2 años ( $p < 0,001$ ) en los niños PEG y PAEG independientemente de la edad gestacional.

**Neurodesarrollo:**

El 15,8 % de niños presentaron un IDM  $< 85$  y 7,6 % de los niños tenían IDPM  $< 75$  puntos ( $-2$ SDS).

Factores que influyen en el neurodesarrollo: la edad gestacional ( $p < 0,01$ ), el peso ( $p < 0,007$ ), la longitud ( $p < 0,027$ ) y el perímetro cefálico ( $p < 0,003$ ) al nacimiento.

Se encontró asociación significativa con el peso ( $< 0,007$ ), talla ( $p < 0,042$ ) y perímetro cefálico ( $< 0,007$ ) a los 2. Los niños PEG, presentaron menor IDPM ( $< 0,004$ ), no se encontraron diferencias en IDM.

Los niños con antecedentes de  $\leq 1.000$ g,  $< 28$  semanas, hemorragia intracraneal (grados 3 y 4) y Leucomalacia periventricular presentaron índices menores ( $p < 0,05$ ).

Un 4,5% de los niños presentaron presentaron parálisis cerebral.

Tabla 1

Panel A: Datos antropométricos de la población al nacimiento y 2 años

Panel B: Percentiles de peso, talla y perímetro craneal en los niños a los dos años de edad corregida según grupo de niños PEG y PAEG. N (%)

Panel A	media	ds	Intervalo
Edad gestacional	29,206	2,61	23-35
Peso nacimiento	1102,41	265,4	490-1500
Longitud nacimiento	34,6	3,51	27-46
PC nacimiento	25,9	2,55	20-31
Peso a los 2 años	10773,8	1542,2	7600-17000
Longitud 2 años	83,912	4,4	72-99
PC 2 años	47,971	1,56	43,5-53

Panel B			
	Total (N=310)	PEG (N=96)	PAEG (N=214)
<b>Percentil de peso*</b>			
<P3	105 (34.2)	44 (45.8)	61 (28.9)
P3 - P10	51 (16.6)	19 (19.8)	32 (15.2)
P10 - P90	149 (48.5)	33 (34.4)	116 (55.0)
>P90	2 (0.7)	-	2 (0.9)
<b>Percentil de talla *</b>			
<P3	59 (19.8)	26 (27.4)	33 (16.3)
P3 - P10	42 (14.1)	16 (16.8)	26 (12.8)
P10 - P90	185 (62.1)	51 (53.7)	134 (66.0)
>P90	12 (4.0)	2 (2.1)	10 (4.9)
<b>Percentil de perímetro craneal *</b>			
<P3	38 (13.2)	18 (20.5)	20 (10.1)
P3 - P10	38 (13.2)	10 (11.4)	28 (14.1)
P10 - P90	204 (71.1)	60 (68.2)	144 (72.4)
>P90	7 (2.4)	-	7 (3.5)

\* según las tablas de M. Hernández y cols

**Conclusiones:**

El peso, longitud y perímetro cefálico al nacer y a los 2 años, están relacionados con los índices de neurodesarrollo. Los niños de mayor riesgo de secuelas del neurodesarrollo fueron: edad de gestación menores de 28 (sobre todo  $< 26$ ), peso  $\leq 1000$  g, PEG, Hemorragia III-IV y Leucomalacia.

**O1/d2-010 Crecimiento**

# **LA EXPRESIÓN DEL MIR-576-5p EN CORDÓN UMBILICAL COMO NUEVO BIOMARCADOR PARA LA IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE CATCH-UP EN RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL**

J. Bassols Casadevall<sup>1</sup>, B. Mas Parés<sup>1</sup>, A. Bonmatí<sup>2</sup>, S. Xargay Torrent<sup>1</sup>, G. Carreras Badosa<sup>3</sup>, E. Lizarraga Mollinedo<sup>1</sup>, JM. Martínez Calcerrada<sup>4</sup>, M. Llado<sup>2</sup>, L. Ibáñez<sup>5</sup>, A. López-Bermejo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIB-GI). Salt, Girona. <sup>(2)</sup>Hospital Dr Josep Trueta. Girona. <sup>(3)</sup>University of Tartu. Estonia. <sup>(4)</sup>Institut de Medicina Legal de Catalunya. Girona. <sup>(5)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Introducción:**

El crecimiento recuperador posnatal (catch-up) temprano, entre el nacimiento y los dos años de vida, en niños pequeños para la edad gestacional (PEG), es un factor de riesgo para las enfermedades metabólicas del adulto. Estudios recientes muestran que estos niños presentan aumento de adiposidad visceral y marcadores de riesgo del síndrome metabólico en la edad prepuberal. Los mecanismos que regulan el catch-up postnatal temprano son desconocidos.

**Objetivo:**

Identificación precoz de los recién nacidos PEG que realizarán catch up postnatal.

**Materiales y métodos:**

Se estudió el perfil de miRNAs en cordón umbilical de 10 recién nacidos PEG con catch-up postnatal (CU-PEG, n=5) o sin catch-up postnatal (nonCU-PEG, n=5) y de 5 recién nacidos control mediante microRNA PCR Human Panels. Los miRNAs con expresión diferencial entre los grupos de estudio fueron validados en una cohorte de 64 recién nacidos (24 CU-PEG, 18 nonCU-PEG y 22 control) y se correlacionaron con parámetros endocrino-metabólicos (ganancia de peso y talla, composición corporal y distribución de grasa) al año y a los 6 años de edad.

**Resultados:**

12 miRNAs estaban desregulados en cordón umbilical de niños CU-SGA en comparación con los nonCU-PEG y control. Entre ellos, los miR-501-3p,

miR-576-5p, miR-770-5p y miR-876-3p se asociaron con mayor peso, talla, catch-up de peso y catch-up de talla (todos  $p < 0.05$ ) al año de vida; y los miR-374b-3p, miR-548c-5p, miR-576-5p y miR-99a-5p se asociaron con mayor peso, talla, perímetro cintura y grasa renal (todos  $p < 0.05$ ) a los 6 años de vida. En análisis multivariante el miR-576-5p fue predictor del catch-up de peso ( $\beta = -0.474$ ,  $p = 0.001$ ;  $R^2 = 19.1$ ) y catch-up de talla ( $\beta = 0.459$ ,  $p = 0.01$ ;  $R^2 = 0.652$ ) al año de vida; y del perímetro cintura ( $\beta = 0.459$ ,  $p = 0.01$ ;  $R^2 = 0.652$ ) y grasa renal ( $\beta = 0.455$ ,  $p = 0.03$ ;  $R^2 = 0.207$ ) a los 6 años de vida. Estudios *In Silico* mostraron que este miRNA está relacionado con la respuesta inflamatoria y el crecimiento y proliferación celular.

#### Conclusiones:

El miR-576-5p puede ser un nuevo marcador para la identificación precoz de catch-up en recién nacidos PEG y tener un papel importante en la regulación del crecimiento postnatal y en la prevención de las enfermedades metabólicas del adulto.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.466

#### O2/d2-011 Misceláneas

##### RELACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL CON DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y MARCADORES DE NEOFORMACIÓN - REABSORCIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON MOVILIDAD REDUCIDA

E. Palomo Atance<sup>1</sup>, E. Medina Cano<sup>1</sup>, M.I. León Sánchez<sup>1</sup>, A. Rodríguez González<sup>1</sup>, C. Montoliu Peco<sup>1</sup>, Jr. Muñoz Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio De Rehabilitación. Hospital General Universitario De Ciudad Real. <sup>(2)</sup>Unidad De Investigación Translacional. Hospital General Universitario De Ciudad Real

#### Introducción:

La movilidad resulta determinante para una adecuada mineralización ósea. Las enfermedades neuromusculares son causa de fracturas patológicas, dolor óseo y disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

#### Objetivos:

Establecer la asociación entre DMO, marcadores de neoformación y reabsorción ósea y grado de capacidad funcional.

#### Material y métodos:

Estudio observacional, transversal y prospectivo en menores de 18 años con movilidad reducida. La selección se realiza mediante muestreo no aleatorizado consecutivo. Variables analizadas: edad, sexo, estadio puberal, capacidad funcional según la Functional Mobility Scale (FMS), que valora de 0 a 6 la capacidad para caminar en 3 distancias

(5 metros, 50 metros y 500 metros), DMO (L2-L4) por DXA expresada en Z score según edad ósea y sexo, calcio, fósforo, paratohormona, 25-hidroxi-vitamina D3, fosfatasa alcalina y osteocalcina en sangre y cociente calcio/creatinina, reabsorción tubular de fósforo y telopéptido amino terminal de cadena cruzada de colágeno tipo I en orina (NTX-I). Se expresan valores de fosfatasa alcalina, osteocalcina y NTX-I en desviaciones estándar según valores de referencia para edad y sexo. Se analizan los resultados con el programa SPSS.

#### Resultados:

36 pacientes (53% niños) con edad media de 8,6  $\pm$  4,7 años. El valor medio de la FMS fue de 5,3 sobre 18 (el 36% obtuvieron valor de 0). La DMO media fue de -1,99  $\pm$  1,7, la fosfatasa alcalina media fue de -2,64  $\pm$  1,08 DE, la osteocalcina media fue de -2,15  $\pm$  1,39 DE, y el NTX-I medio fue de +3  $\pm$  1,72 DE. Se observa asociación significativa entre DMO y FMS para los 5 metros ( $p = 0,017$ ) y para la puntuación total ( $p = 0,029$ ), y entre paratohormona y FMS a los 5 ( $p = 0,041$ ), 50 ( $p = 0,033$ ) y 500 metros ( $p = 0,046$ ). No se observan diferencias significativas según los estadios de desarrollo puberal.

#### Conclusiones:

En nuestra población se observa disminución en la DMO y en marcadores de neoformación ósea como la fosfatasa alcalina y la osteocalcina, y elevación de marcadores de reabsorción ósea como el NTX-I. Los pacientes con menor grado de movilidad presentan una DMO inferior y una disminución significativa en los valores de paratohormona.

#### O2/d2-012 Misceláneas

##### VITAMINA D LIBRE EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA SANA. RELACIÓN ENTRE VITAMINA D LIBRE Y MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO

A. Valls Lulssà<sup>1</sup>, L. Bosch<sup>2</sup>, M. Lopez-Molina<sup>3</sup>, C. Santillan<sup>2</sup>, M.L. Granada<sup>3</sup>, Marta Murillo<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>(2)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>(3)</sup>Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

#### Introducción:

La vitamina D (VitD) es esencial para mantener la salud ósea, siendo su mejor indicador la concentración de 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D). La VitD circula en su mayor parte unida a su proteína transportadora (VDBP). La fracción libre de la VitD (<1%) es la fracción metabólicamente activa y su determinación puede ser de utilidad para valorar el estatus real de 25(OH)D en los individuos.



**Objetivos:**

Determinar la concentración de vitamina D libre (VitD-L) en una cohorte de niños sanos. Establecer la concentración de VitD-L que se corresponde con un estatus de suficiencia de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} \geq 20\text{ng/mL}$ ). Estudiar la relación entre VitD-L medida (VitD-Lm) y calculada (VitD-Lc) con  $25(\text{OH})\text{D}$  y otros biomarcadores del metabolismo óseo.

**Material y métodos:**

Se estudiaron 66 pacientes (54,5% niñas, edad:  $8,9 \pm 4,15$  años). Se determinaron la  $25(\text{OH})\text{D}$ , VitD-Lm (ELISA, Diasource), VDBP (ELISA, Inmunodiagnostics), calcio, fosfato y PTH. La vitD-Lc se determinó mediante la fórmula de Bikle adaptada. La suficiencia de  $25(\text{OH})\text{D}$  se estableció en concentraciones de  $\geq 20\text{ ng/mL}$ .

**Resultados:**

División en 2 grupos según suficiencia/insuficiencia de  $25(\text{OH})\text{D}$ . Los pacientes con insuficiencia mostraron concentraciones de VitD-L (medida y calculada) inferiores. La VitD-L calculada fue significativamente inferior a la medida. Se encontró una correlación significativa entre VitD-Lm y  $25(\text{OH})\text{D}$  ( $r=0,804, p<0,001$ ), calcio ( $r=0,26, p=0,035$ ) y VitD-Lc ( $r=0,553, p=0,016$ ). Se encontró una correlación inversa entre VitD-Lm y PTH ( $r=-0,374, p=0,002$ ), FA ( $r=-0,28, p=0,026$ ) y la edad ( $r=-0,289, p=0,018$ ). La VitD-Lc solamente se correlacionó con  $25(\text{OH})\text{D}$  total y VDBP (ambos incluidos en la fórmula). El análisis de regresión lineal mostró que el calcio ( $r=0,156, p=0,026$ ) y la  $25(\text{OH})\text{D}$  ( $r=0,043, p<0,001$ ) eran variables predictivas independientes de los valores séricos de VitD-Lm. El punto de corte óptimo de VitD-Lm para discriminar entre suficiencia e insuficiencia fue de  $3,9\text{ pg/mL}$ , determinado mediante curvas ROC (AUC: 0.897; sensibilidad: 72,7%, especificidad: 95,5%).

**Conclusiones:**

La VitD Libre medida tiene buena correlación con la VitD total.

El punto de corte de suficiencia de VitD-Lm que hemos establecido en nuestro grupo es de  $3,9\text{ pg/mL}$ . Se requieren más estudios para confirmar la posible utilidad de la determinación de vitamina D Libre.

**O2/d2-013 Misceláneas****ESTUDIO DE SALUD Y DE CALIDAD DE VIDA EN MUJERES ADULTAS CON ANTECEDENTES DE PUBERTAD PRECOZ O ADELANTADA**

A. de Arriba Muñoz, M. López Úbeda, C. Vera Sáez-Benito, M. Ferrer Lozano, J.I. Labarta Aizpún

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Este estudio pretende conocer la salud percibida, física, psíquica y social en mujeres en adultas con antecedentes de PP o PA en función del tratamiento con aLHRH.

**Material y métodos:**

PP tratadas con aLHRH:  $n=29$ , EC inicio pubertad:  $6.86 \pm 1.6$  años (a), EC inicio aLHRH:  $8.01 \pm 1.6$  a, duración del tratamiento:  $3.1 \pm 1.7$  a, EC menarquia:  $12.5 \pm 1$  a, EC estudio:  $22.5 \pm 3.4$  a.

PA tratadas con aLHRH:  $n=35$ , EC inicio pubertad:  $8.7 \pm 0.3$  a, EC inicio aLHRH:  $9.6 \pm 0.9$  a, duración del tratamiento:  $1.8 \pm 0.8$  a, EC menarquia:  $12.7 \pm 1$  a, EC estudio:  $21.6 \pm 3.7$  a.

PP/PA no tratadas:  $n=30$ , EC inicio pubertad:  $8.1 \pm 0.6$  a, EC menarquia:  $10.0 \pm 0.6$  a, EC estudio:  $23.8 \pm 4.7$  a.

Estudio de salud y calidad de vida: entrevista personal y cuestionario SF-36. Estudio estadístico: sistema SPSS,  $p<0.05$ .

**Resultados:**

En relación al tratamiento, el grupo de PP/PA no tratado obtuvo mejores puntuaciones en la mayoría de las dimensiones que el grupo PP /PA tratado sin encontrarse diferencias significativas. Sin embargo, en el área de vitalidad y dolor corporal las puntuaciones fueron mejores significativamente en el grupo tratado. En relación a la edad de inicio puberal, las mujeres con antecedente de PA presentaron mejores puntuaciones que las de PP pero sin diferencias significativas. Al comparar la muestra total con los valores poblacionales todas las puntuaciones obtenidas en las diferentes dimensiones fueron inferiores, de forma significativa en el grupo de 18 a 24 años y no significativa en el grupo de 25 a 34 años (ver tabla 1). Las puntuaciones en el área de vitalidad, función social, rol emocional y salud mental son mejores de manera significativa en el grupo de pacientes de mayor edad (25-34 años). Un 26.6% de la muestra total refería trastorno de ansie-

**Tabla 1. Puntuaciones de la versión española de salud SF-36 en la muestra total de pacientes según la edad y comparado con los valores poblacionales.**

		18-24 años			25-34 años		
		MT n=71	V.P	p	MT n=23	VP	P
Función física	Media (DE)	95,8 (8,2)	97,8 (8,9)	<b>0,048</b>	96,5 (9,9)	97,4 (10,0)	0,676
Rol físico	Media (DE)	89,6 (26,1)	93,2 (22,9)	0,271	94,6 (18,4)	93,8 (22,3)	0,844
Dolor corporal	Media (DE)	80,8 (21,6)	88,5 (20,2)	<b>0,005</b>	79,3 (25,7)	89,4 (19,8)	0,073
Salud general	Media (DE)	67,8 (18,4)	79,7 (15,4)	<b>0,000</b>	72,4 (20,3)	78,6 (16,6)	0,157
Vitalidad	Media (DE)	61,7 (18,3)	76,1 (17,0)	<b>0,000</b>	69,9 (16,9)	74,9 (17,5)	0,173
Función social	Media (DE)	81,9 (23,9)	95,5 (12,4)	<b>0,000</b>	93,5 (23,9)	96,1 (11,4)	0,464
Rol emocional	Media (DE)	75,7 (39,7)	93,9 (22,1)	<b>0,000</b>	92,7 (24,6)	95,4 (18,4)	0,609
Salud mental	Media (DE)	68,6 (18,6)	78,6 (16,2)	<b>0,000</b>	78,7 (14,8)	77,9 (16,8)	0,799

MT: muestra total; V.P: valores poblacionales; DE: desviación estándar.

dad siendo más frecuente en el grupo tratado y en las que iniciaron precozmente el desarrollo puberal.  
**Conclusiones:**

Las mujeres adultas con antecedente de PP o PA presentan una peor puntuación en el estudio de calidad de vida que la población de referencia con una clara tendencia a la mejoría con la edad. Aquellas mujeres que recibieron tratamiento presentan una elevada prevalencia de trastornos de ansiedad.

#### **O1/d2-014 Crecimiento**

### **INFLUENCIA DE LOS PROGENITORES EN LA METILACIÓN DE C19MC EN PLACENTA: PROGRAMACIÓN EPIGENÉTICA DEL CRECIMIENTO POSTNATAL**

S. Xargay Torrent<sup>1</sup>, A. Prats Puig<sup>2</sup>, B. Mas Parés<sup>1</sup>, J. Bassols<sup>1</sup>, C.J. Petry<sup>3</sup>, M. Girardot<sup>4</sup>, L. Ibáñez<sup>5</sup>, D.B. Dunger<sup>3</sup>, R. Feil<sup>4</sup>, A. López Bermejo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIB-GI), Salt, Girona. <sup>(2)</sup>Escola Universitària de la Salut i l'Esport (EUSES). Salt, Girona <sup>(3)</sup>Universidad de Cambridge. Reino Unido. <sup>(4)</sup>CNRS Montpellier. Francia. <sup>(5)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

#### **Introducción:**

La expresión génica del clúster imprintado C19MC está regulada por una región susceptible a metilación del ADN (ICR) y se ha relacionado con la restricción fetal. Se desconocen los factores que afectan la metilación del ICR de C19MC en placenta y si esta última se asocia con el crecimiento postnatal.

#### **Objetivos:**

Estudiar en placenta los niveles de metilación del ICR de C19MC y su asociación con: (1) variables antropométricas parentales, y (2) el crecimiento postnatal y la composición corporal de la descendencia.

#### **Materiales y métodos:**

Se recogieron datos de una cohorte de 72 embarazos sin patología: peso pregestacional y parto, altura, índice de masa corporal de los progenitores, y peso y talla de los recién nacidos. La metilación del ICR de C19MC se cuantificó en placenta mediante pirosecuenciación. Se recogieron también parámetros antropométricos en los niños a los 6 años de edad.

#### **Resultados:**

La metilación del ICR de C19MC en placenta se asoció negativamente y de forma independiente con el peso pregestacional, peso parto y altura de la madre ( $\beta=-0.307$ ,  $p=0.011$ ,  $R^2=0.05$ ;  $\beta=-0.371$ ,  $p=0.003$ ,  $R^2=0.10$ ; y  $\beta=-0.294$ ,  $p=0.019$ ,  $R^2=0.04$  respectivamente). La metilación de esta región en placenta predijo el peso ( $\beta=-0.552$ ,  $p=0.003$ ,  $R^2=0.44$ ), la altura ( $\beta=-0.486$ ,  $p=0.009$ ,  $R^2=0.39$ ),

el perímetro de la cintura ( $\beta=-0.497$ ,  $p=0.003$ ,  $R^2=0.33$ ) y la masa grasa ( $\beta=-0.428$ ,  $p=0.004$ ,  $R^2=0.56$ ) de la descendencia a los 6 años de edad.

#### **Conclusiones:**

Nuestros hallazgos muestran, por primera vez, cómo el clúster imprintado C19MC en placenta podría explicar la relación existente entre el tamaño materno y el crecimiento de la descendencia. Madres más altas o con mayor peso tienen un menor grado de metilación de C19MC en placenta, lo que conduce, a su vez, a un mayor crecimiento postnatal de la descendencia.

#### **O2/d2-015 Misceláneas**

### **BASE DE DATOS MULTICÉNTRICA DE PRADER WILLI**

F. J. Núñez Rodríguez<sup>1</sup>, M.P. Bahillo Curieses<sup>2</sup>, M.C. Sánchez Garre<sup>3</sup>, E. Palomo Atance<sup>4</sup>, A.M. Lechuga Sancho<sup>5</sup>, MG Bueno Lozano<sup>6</sup>, M.J. Rivero Martín<sup>7</sup>, M.A. Fuentes Castelló<sup>8</sup>, M.M. Gil Campos<sup>9</sup>, R. Leis Trabazo<sup>10</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Basurto. Bilbao.Bizkaia. <sup>(2)</sup>Hospital Clínico Universitario. Valladolid. <sup>(3)</sup> Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona. <sup>(4)</sup>Hospital General de Ciudad Real. <sup>(5)</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. <sup>(6)</sup>Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. <sup>(7)</sup>Hospital de Fuentelabrada. Madrid. <sup>(8)</sup>Hospital General Universitario de Elche. Alicante. <sup>(9)</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>(10)</sup>Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. La Coruña

#### **Introducción:**

El síndrome de Prader Willi consiste en una alteración del gen SNRPN localizado en el brazo corto del cromosoma 15 que determina una enfermedad sistémica con cierta variabilidad en la expresión clínica. Dada la baja incidencia (1/10.000-1/25.000) y la dispersión de los casos, sería ideal disponer de una herramienta que integrando los pacientes, pueda proporcionar datos epidemiológicos y sirva de base de información y consulta.

#### **Objetivos:**

1.-Dar a conocer la base modificada de recogida de datos Síndrome de Prader Willi de la SEEP e incentivar su utilización. 2.-Presentar el nivel de cumplimentación actual con descripción de los datos más significativos.

#### **Material y métodos:**

La base consta de dos niveles de recogida de datos uno básico y otro complementario más extenso, subdivididos cada uno en datos de historia y de exploración, con opción de cumplimentar únicamente el nivel básico. Tiempo estimado de cumplimentación del nivel básico, 15 minutos.

**Resultados:**

El número actual de registros es de 54 pacientes (16 centros sanitarios/12 provincias). 20 pacientes diagnosticados el primer año de vida\*, siendo la edad media actual de 11,2  $\pm$  9.51\* años y la edad en la primera consulta 2.5/0.4\*. Porcentualmente, la hipotonía fue motivo de consulta en el 25,5/40\* de los casos, el diagnóstico genético en el 29,4/40\*, las alteraciones morfológicas en el 7,3 /10\* y la obesidad en el 4,7%. La delección 42,3/55\* es la alteración genética más frecuente, seguida de disomía 9,1/10\*. La hipotonía 45,9/55\*, el hallazgo neonatal más frecuente. Dificultades en la alimentación un 38,6/55\*, precisando SNG un 21,1/30\* con un tiempo medio de 0.6 meses. Entre las alteraciones genitales, el 29,4/40\* de criptorquidia en varones y el 7,3/10\* de hipoplasia genital en mujeres. El 11,2/10\* tienen un hipotiroidismo central asociado, no describiéndose casos de déficit de ACTH. El 23,8/10\* tiene escoliosis y el 20,1/15\* SAHS. El 38,6/40\* recibe o ha recibido tratamiento con rGH.

**Comentario:**

1.-Este es un registro histórico retrospectivo con cierta discordancia en los datos según edad al diagnóstico de los pacientes. 2.- La SEEP pone a disposición de sus socios esta herramienta cuya validez vendrá dada por el grado de cumplimentación y uso.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.467

**02/d2-016 Genética**

### SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW) MENORES DE 2 AÑOS DE EDAD EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Nuria Cahís Vela, C. Tubau, J. Pérez Centro, J. Rivera Centro, E. Gabau, R. Corripio

Consorci Corporació Sanitària ParcTaulí, Sabadell

**Introducción:**

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) está aprobado desde el año 2000 en pacientes con Síndrome Prader-Willi (SPW). El principal motivo de su uso fue la mejoría en la composición corporal. A raíz de 2 episodios fatales, se decidió iniciarlo a partir de los 2 años de edad arbitrariamente. Edad media de inicio real: 4-6 años. Se ha constatado que la GH per se no es un factor de riesgo de mortalidad. La guía de 2013 recomienda iniciarlo cuanto antes (4-6 meses de edad), a ser posible por debajo de los 2 años de edad, momento de instauración de la obesidad.

El objetivo principal de nuestro estudio es comprobar la seguridad y eficacia del tratamiento con GH en pacientes con SPW menores de 2 años

de edad (registrado en Clinical Trial Gov code: NCT02205450).

**Materiales y métodos:**

estudio observacional longitudinal (EPA-PS) durante 2 años de 13 pacientes con SPW que empezaron tratamiento con GH antes de los 2 años de edad.

**Resultados:**

analizamos los datos de 13 pacientes (8 varones y 5 mujeres) con diagnóstico genético de SPW (64.3% delección, 35.7% disomía uniparental materna). La edad media de inicio de la GH fue 12,3 meses (rango de 9-20 meses). No hubo efectos adversos fatales. Un paciente presentó un efecto adverso grave no atribuible a la GH (publicado en Am J Case Rep 2017 Gastric Dilatation). Objetivamos una disminución significativa de los pliegues subescapular y tripital ( $p < 0,0001$ ), tendencia al alza de la estatura y a la baja del índice de masa corporal. A nivel psicomotor, la edad mediana que empezaron a andar y a hablar fue de 19.47 y 16.93 meses, respectivamente, (claramente inferior en los que iniciaron < 15 meses y antes de lo descrito clásicamente).

**Conclusiones:**

El tratamiento con GH es seguro en pacientes con SPW menores de 2 años, mejora su composición corporal y desarrollo psicomotor.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.468

**02/d2-017 Diabetes**

### ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA EN PACIENTES AFECTOS DE FIBROSIS QUÍSTICA

L. Bilbao Gassó, M. Clemente León, A. Campos Martorell, D. Yeste Fernandez, A. Carrascosa Lezcano

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:**

La alteración del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con fibrosis quística (FQ) es debida fundamentalmente a una insulinoopenia (por la propia alteración genética y lesión de la célula beta) a la que puede añadirse una insulinoresistencia (a nivel hepático  $\pm$  periférico).

**Material y métodos:**

Estudio prospectivo y transversal de pacientes con FQ genéticamente confirmados sometidos al TTOG. Se excluyen pacientes insulinizados, con exacerbaciones, en tratamiento con corticoides, GH y/o inmunosupresores o trasplantados. Se compara la glucemia e insulinemia en los distintos tiempos del TTOG entre las diferentes categorías glucémicas y con una población sana control. Se evalúan

los parámetros de secreción (Índice insulínico IGI=(insulina a los 30 minutos–insulina basal (uU/mL)/glucosa 30 min–glucosa basal(mmol/L)) y resistencia insulínica (HOMA=(glucosa basal (mg/dl) x insulina basal (uU/mL)/405)) y se comparan con las diferentes categorías glucémicas del TTOG. Análisis mediante programa estadístico STATA.

#### Resultados:

N=30 pacientes. 53% mujeres. Edad media 14,2 ± 2,6 años. Tanner mediana 4, ninguno prepuberal. Genética: 37% mutación F508del en homocigosis, 40% F508del en heterocigosis, 23% otras mutaciones. 90% insuficiencia pancreática. Resultados TTOG: 14 pacientes tolerancia normal (NTG), 14 pacientes tolerancia alterada (ATG) y 2 pacientes con diabetes (DRFQ) sin hiperglucemia en ayunas. Los pacientes NTG y ATG obtuvieron una glucemia basal similar :NTG 76.5 mg/dL(75.2-80.2) y ATG 76.5 mg/dL(72.2-87.5), versus los pacientes DRFQ con una glucemia basal mayor:100mg/dL(97-103).

#### ANEXO

TTOG	CONTROL	NTG (n=14)	ATG (n=14)	DRFQ (n=2)	p-value
Glucemia (mg/dL) según categorías del TTOG. Mediana (RIQ)					
0'	84.3 (74.1-89.7)	76.5 (75.2-80.2)	76.5 (72.2-87.5)	100 (97-103)	P = 0.31
30'	120.6 (112.3-127.4)	138.5 (117.7-150.2)	146 (125.2-164)	181.5 (160.7-202.2)	P = 0.75
60'	115.2 (111.6-124.2)	150.5 (136.2-161)	176 (163.5-202.5)	269.5 (264.2-274.7)	P = 0.01 *
90'	108 (102-120.3)	135 (114.5-147.5)	178 (158-184)	307	P = 0.02 *
120'	105.3 (93.4-114.5)	117 (111-126.5)	158 (149.2-163.5)	275.5 (274.2-276.7)	P = 0.001 *
Insulinemia (mU/mL) según categorías del TTOG. Mediana (RIQ)					
0'	7.3 (5.9-13.2)	7.2 (6-13.8)	9.1 (6-11.7)	6 (5.3-6.7)	P = 0.9
30'	70 (59.4-93.1)	36.3 (26.1-59.1)	25.2 (17.6-36.1)	13.5	P = 0.2
60'	56.4 (28-82.8)	51.6 (32-77)	53.6 (28.7-88.4)	34.6 (29.2-40.3)	P = 0.3
90'	45 (22.4-57.3)	54.1 (41.6-83.6)	40.2 (25.9-55.7)	35.8	P = 0.1
120'	33.1(29.7-41.1)	40.6 (18.5-56.2)	51.8 (44.6-83)	58.3 (48.9-67.6)	P = 0.2

Las glucemias en los distintos tiempos en los pacientes DRFQ fueron superiores a los ATG, y estos a su vez superiores a los NTG (p<0.05). (Tabla anexa). La sensibilidad a la insulina fue mayor en los pacientes NTG: IGI de 0.39 (0.29-0.68), vs los ATG+DRFQ con IGI de 0.26 (0.21-0.28) (p=0.05). No se encontró significación estadística en HOMA.

#### Conclusiones:

- Los pacientes FQ presentan un pico de glucemia e insulinemia retardado respecto a la población normal, más retrasado a medida que empeora su metabolismo hidrocarbonado.
- Se observa el defecto en la secreción de insulina en los pacientes FQ, respecto a la población de

control, con una secreción menor a mayor alteración en el metabolismo hidrocarbonado.

- En los pacientes FQ con alteración del metabolismo hidrocarbonado predomina la disfunción de la célula beta pancreática en la patogenia de su enfermedad.

#### O2/d2-018 Diabetes

#### EL ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE MODY MEDIANTE NGS IMPLICA NUEVOS GENES Y PATRONES DE HERENCIA COMPLEJOS EN SU ETIOLOGÍA

Á. Campos Barros<sup>1</sup>, M. Kadaouy<sup>2</sup>, N. Lobato Vidal<sup>3</sup>, A. Barreda Bonis<sup>2</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>2</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>2</sup>, M. Fernández Elvira<sup>3</sup>, E. Vallespin<sup>1</sup>, A. del Pozo<sup>1</sup>, L. Fernández Peña<sup>4</sup>, A. Díaz de Bustamante<sup>5</sup>, J. Ramírez<sup>6</sup>, F. Hermoso López<sup>7</sup>, I. González Casado<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>INGEMM. IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid. CIBER de Enfermedades Raras (U753). ISCIII. Madrid. <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup>INGEMM, IdiPAZ, Hospital Univ, La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>(5)</sup>Hospital Universitario de Móstoles. Madrid. <sup>(6)</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. <sup>(7)</sup>Hospital Clínico. Valladolid

#### Introducción:

Si bien se conocen hasta 14 subtipos de diabetes mellitus (DM) tipo MODY, existe una proporción variable de casos sin diagnóstico molecular (15-20%), conocidos como subtipo MODYX, cuya base molecular empieza a ser descifrada gracias a la aplicación de técnicas de secuenciación masiva que permiten el análisis simultáneo de todos los genes implicados en la homeostasis de la glucosa.

#### Objetivos:

Identificación de la base molecular subyacente en una cohorte de pacientes con sospecha clínica de MODY.

Sujetos de estudio: 42 pacientes pediátricos con criterios clínicos de MODY (presentación antes de los 25 años de edad, patrón de herencia autosómico dominante, fenotipo no obeso, autoinmunidad negativa y preservación parcial de la función beta-pancreática).

#### Métodos:

Análisis molecular mediante panel de NGS dirigido al análisis simultáneo de 173 (panel MonoDIABV1) o 221 (panel MonoDIABV2) genes implicados en el control homeostático de la glucosa.



**Resultados:**

En 20/42 (47,6%) de los pacientes examinados se identificaron variantes relevantes, con elevada predicción de patogenicidad (CADD>20 y DANN score>0,98); en 9 casos se identificaron 11 variantes diferentes en genes previamente asociados con MODY: 2xGCK (MODY2); 2xHNF1A (MODY3); 1xHNF1b (MODY5), 1xNEUROD1 (MODY6); 1xBLK (MODY11), 2xKLF11 (MODY7), 1xABCC8, y 1xCEL (MODY8); 16 pacientes presentaron variantes relevantes en 2 o más genes, muchos de los cuales no han sido implicados previamente en la etiología de MODY: AGPAT2, GIP, GLP1R, GLIS3, FOXA1, POMC, GLUD1, PRKAG1, SH2B1, AKT2, GPR, SERPINB4, FOXO1, ABCB1, SIRT1, NR4A3 y WFS1.

**Conclusiones:**

La aplicación de técnicas de secuenciación masiva mejora el diagnóstico de la diabetes tipo MODY al permitir la identificación de las formas comunes y poco frecuentes en un único ensayo.

La incidencia de patrones de herencia digénica/oligogénica puede ser superior a la inicialmente estimada explicando en parte la variabilidad fenotípica y penetrancia incompleta observada en muchos casos familiares.

La observada y frecuente coincidencia de variantes raras en distintos genes clínicamente relevantes, indica una mayor complejidad genotípica que puede modificar el fenotipo clínico de los pacientes y sugiere la existencia de un componente multifactorial similar al observado en la DM tipo 2.

**O2/d2-019 Diabetes****COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN LA ATENCIÓN A LA DIABETES TIPO 1 PREGESTACIONAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL (PERIODO 2010-2017)**

M.P. Bahillo Curieses<sup>1</sup>, S. García Calvo<sup>1</sup>, C. González-Lamuño Sanchís<sup>2</sup>, V. Matías del Pozo<sup>2</sup>, C. Álvarez Colomo<sup>3</sup>, G. Díaz Soto<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>(2)</sup>Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>(3)</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**Introducción:**

La diabetes es la complicación metabólica más frecuente durante el embarazo y con mayor impacto sobre la gestación y los resultados perinatales.

**Objetivo:**

Describir el control glucémico y las complicaciones metabólicas, obstétricas y fetales asociadas a la

diabetes tipo 1 (DM1) pregestacional en un hospital de tercer nivel.

**Material y métodos:**

Estudio retrospectivo en todas las mujeres gestantes con DM1 pregestacional atendidas durante el periodo 2010-2017 y sus recién nacidos. Se recogieron datos del control glucémico y complicaciones al inicio, trimestralmente y tras el parto así como resultados perinatales.

**Resultados:**

Entre 2010-2017 fueron atendidas 39 gestantes con DM1: edad media: 32,43 [DS 5,26] años, evolución media de la diabetes 14,21 [DS 8,09] años, 42,1% en tratamiento con infusor subcutáneo de insulina. El 28,2% presentaban complicaciones microvasculares. La HbA1c media previa al embarazo fue de 7,30% [DS1,29], disminuyendo hasta HbA1c 6,30%[DS0,65] previo al parto; ( $p<0,001$ ). Ninguna paciente precisó ingreso por descompensaciones agudas glucémicas. Se evidenció polihidramnios en un 2,6%, 20,5% presentaron preeclampsia y 28,2% infecciones genitourinarias. En el 61,5% el parto fue mediante cesárea, con un 30,85% de partos pretérmino. La edad gestacional media fue de 36,93 [DS 2,08] semanas. Un 33,3% presentaron macrosomía, 10,3% CIR, 42,4% hipoglucemia, 6,1% hipocalcemia, 15,2% poliglobulia, 36,4% ictericia y 33,3% distrés respiratorio. Se encontró una correlación lineal positiva entre la HbA1c al tercer trimestre y el peso al nacimiento  $r=0.350$  ( $p<0,05$ ). El 56,41% precisó ingreso al nacimiento (43,6% Neonatología, 12,8% UCI neonatal), con una estancia media de 10,5 [DS 9,5] y 5 [DS 5] días respectivamente; y una muerte perinatal (isquemia mesentérica masiva secundaria a panenterocolitis en gran prematuridad). La malformación más frecuentemente encontrada fue el foramen oval permeable (15,2%) y la hipertrofia septal (12,1%).

**Conclusiones:**

1) A pesar del buen control metabólico global, la tasa de complicaciones materno-fetales sigue siendo elevada en la población evaluada, si bien con resultados semejantes a otras series publicadas.

2) Existe una correlación entre el control metabólico y la disminución de eventos perinatales, por lo que es precisa una intervención multidisciplinar en el manejo de la DM1.

**O2/d2-020 Diabetes****UTILIZACIÓN DE SISTEMAS DE MEDICIÓN CONTINUA O INTERMITENTE DE GLUCOSA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES MELLITUS TIPO I**

G.M. Lou Francés<sup>1</sup>, S.M. Barbed Ferrández<sup>2</sup>, E. Civitani Monzón<sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>2</sup>, T. Montaner Gutiérrez<sup>3</sup>, G. Larramona Ballarín<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Diabetes. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(3)</sup> Universidad de Zaragoza

#### Introducción:

El uso de sistemas de monitorización de glucosa (MG) ofrece una ventaja aportando una lectura continua o intermitente de los valores glucémicos, informando de sus tendencias, facilitando así la toma de decisiones, con la consecuente mejora de la calidad de vida.

#### Objetivos/materiales y métodos:

Estimar la utilización de dispositivos aplicados al control de DM-I (sistemas MG continua o intermitente de glucemia o sistema integrado). Analizar posibles diferencias en cuanto a control metabólico entre pacientes antes-después de utilizarlo, así como entre aquellos que utilizan o no el sistema, y entre los diferentes sistemas.

Estudio retrospectivo de pacientes pediátricos DM-I, diagnosticados en los últimos 15 años en nuestra unidad. Tras consentimiento informado de los padres, responden voluntariamente a una encuesta y permiten el acceso a las historias de los pacientes, procesándose los resultados en una base de datos SPSS (versión-24).

Se agrupan los pacientes en años de evolución (<1; 1-5; 6-10; >10) y grupos de edad. Se recogen variables demográficas, de control metabólico y tratamiento.

#### Resultados:

Obtenemos resultado de 120 pacientes. El 70% utilizan MDI (utilizando el 48% sistemas MG) y el 30% ISCI (utilizando el 89% sistemas MG). En mayores de 10 años existe predilección por sistemas MG intermitente y en los menores de 5 años, predomina la medición continua (tabla-I).

La utilización de sistemas MG reduce significativamente la HbA1c a los 6 meses con respecto a los 6 meses previos, así como comparados con pacientes que no lo utilizan.

El uso del medidor reduce significativamente el número de hipoglucemias leves (mostrando el sistema integrado mayor eficacia) y graves, con desaparición de hipoglucemias graves en 6 meses.

43% de los pacientes consigue reducir el número de glucemias/día significativamente a los 6 meses de su uso (el 16% con MG intermitente se realiza > 6 glucemias al día, frente al 80% de pacientes sin sistema MG).

#### Conclusiones:

La utilización de sistemas de medición de glucosa logra mejor control metabólico en pacientes pediátricos con DM-I pudiendo mejorar su calidad de vida al lograr reducir el número de hipoglucemias y glucemias capilares realizadas al día.

Los adolescentes prefieren utilizar sistemas de medición intermitente, reduciendo el número de glucemias realizadas diariamente.

#### O2/d2-021 Diabetes

#### ESTUDIO DESCRIPTIVO DE DM EN TRASPLANTADOS RENALES EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA (CSUR)

J. Puerto Morlán<sup>1</sup>, N. Uribarri Yarza<sup>1</sup>, A. Zugazabeitia Irazaba<sup>2</sup>, M. Herrero Goñi<sup>2</sup>, A. Vela Desojo<sup>1</sup>, A. Rodríguez Estevez<sup>1</sup>, M. Aguirre Meñica<sup>2</sup>, I. Rica Echevarria<sup>1</sup>, G. Grau Bolado<sup>1</sup>, L. Madariaga Dominguez<sup>2</sup>, A. Vinuesa Jaca<sup>2</sup>, L. Gondra Sangroniz<sup>2</sup>, A. Fidalgo Alonso<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. BioCruces CIBERER, CIBERDEM. Baracaldo. <sup>(2)</sup>Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. <sup>(3)</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias

#### Introducción:

La Diabetes de Inicio Reciente post-trasplante renal (NODAT) está presente en el 4'6% de los pacientes

pediátricos. Los factores de riesgo descritos: EC al trasplante (> 10 años), IMC alterado, corticoterapia, tacrolimus, raza no caucásica e infección por VHC.

#### Pacientes y métodos:

Presentamos la incidencia de DM en 53 pacientes (32V/21M) trasplantados en un CSUR entre 2009-2017. Edad x al trasplante 10,3 años (2,4-17,5). 77% caucásicos. Ninguno Ac HVC+. Donante vivo en un paciente. Tratamiento de inducción con Basiliximab, prednisona (2 mg/kg/día), tacro-

VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Sexo	Masculino: 56.7% Femenino: 43.3%	Edad actual	Media: 11,20 años DE: 4,24 Rango: 1-19 (18)	
Edad al debut	Media: 6,73 años DE: 3,88 Rango: 0-15 (15)	Años de evolución	Media: 4,43 DE: 3,43 Rango: 0-15 (15)	
VARIABLES DE CONTROL METABOLICO				
IMC	Media: 0.04 DE (Masculino: 0.08 DE; Femenino -0.00 DE)		Complicaciones	No presenta: 85.6% Presenta: 14.2% (microalbuminuria)
Glucemia	Media: 165.48 DE: 21.46 Rango: 115-235.50 (120.5)	Ingresos	Descompensación: 6.9% Mal control metabólico-Reeducación: 6% Enfermedad intercurrente: 2.6%	
HbA1c (Objetivo < 7.5%)	Media: 7.36% DE: 0.90 Rango: 5.25-10.37 (5.12)	Edad actual	% dentro de objetivo	No: 75.4% Si: 24.6%  Patología Autoinmune: 11.6%  → 17.6% de las mujeres; 7.5% de los hombres → 14.1% de los mayores de 10 años; 12.2% de los que tienen entre 6-10 años → 20% de los de > de 10 años de evolución  -Cetoacidosis: 5.9% -Tiroiditis Autoinmune: 5.9%  Hipercolesterolemia: 4.2% Pubertad precoz: 2.5% Otros: 6.3%
Insulina (U/kg)	Media: 0.74 U/kg DE: 0.24 Rango: 0.14-1.52 (1.38)	1-5 años	53.8%	
		6-10 años	70.72%	
		> 10 años	55.38%	
Nº de bolus	Media: 4.90 DE: 1.49	Patología concomitante		
Coefficiente de variación	Media: 41.44% DE: 6.29 Rango: 25.52-58.51 (32.99)	Excelente 8.2% Bueno 12.3% Aceptable 21.5% Pobre 57.9%		
Nº hipoglucemias	Hipoglucemias leves: < 3 en 2 semanas: 27.1% 3-5 en 2 semanas: 38.3% ≥ 5 en 2 semanas: 34.6% Hipoglucemias graves: 1 episodio desde debut: 8.8% > 1 episodio desde debut: 1.8%	Nº de glucemias al día		> 6 glucemias al día: 96.6% 3-6 glucemias al día: 11.6% < 3 glucemias al día: 1.8%
TRATAMIENTO				
Tipo de tratamiento	MDI: 70.8% ISCI: 29.2%	Uso de calculador de bolus		Si: 57.8% No: 42.2%



limus y micofenolato. 7/53 recibieron pulsos prednisona 250-500 mg/día (3 días) por rechazo. Consideramos DM la hiperglucemia persistente >200 mg/dl que requirió tratamiento con insulina.

Se ha empleado la base de datos SPSS23, analizando las siguientes variables: edad al trasplante (mayor/menor 10 años), raza, IMC pretrasplante, dosis de corticoide al trasplante y pulsoterapia corticoidea.

#### Resultados:

Seis pacientes (11.3%) presentaron DM (ver tabla 1) (6/53) con una edad al diagnóstico de DM 15,2+<sub>4,4</sub> (mediana 16,3). De ellos un 50% presentaron NODAT (5.65% del total de la muestra). Todos presentaban algún factor asociado a DM ya fuera en sus AP (n=4), AF (n=2) o altas dosis de corticoides (n=2). Sin embargo, no encontramos ninguna asociación estadística con los factores de riesgo descritos en otras publicaciones, incluida las dosis altas de corticoide. Todos, excepto un paciente con FQP, precisaron tratamiento con insulina de forma transitoria (1-6 meses).

Caso (DM)	1	2	3	4	5	6
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Varón
AP Riesgo	FQP	Mody 5	Obes-SM	ANCA+	No	No
AF riesgo	Desconocido	Desconocido	DM2	No	Desconocido	D. Monogen
Raza	Caucásica	Caucásica	Gitana	Caucásica	Caucásica	Caucásica
IMC DE*	-0.78	-0.08	+3.46	-0.61	+1.07	-0.13
EC TR**	14	7.25	17.8	7.5	15.1	13.6
Pulsoterapia	No	No	No	Sí	Sí	No
Tiempo***	4.7 años	Inmediato	Inmediato	7.2 años	3.5 años	Inmediato
Insulina	Continua	2,5 meses	5,5 meses	3 meses	1 mes	6 meses

\*IMC pre-trasplante; \*\* Edad Cronológica al trasplante; \*\*\*Inicio DM desde Trasplante

#### Conclusiones:

Aunque la incidencia de DM en trasplantados renales en edad pediátrica es alta; la frecuencia de NODAT es similar a otras series. Debemos tener en cuenta los antecedentes personales y familiares de DM en el seguimiento de estos pacientes.

#### O2/d2-022 Diabetes

#### ALTERACIONES METABÓLICAS Y DESARROLLO DE DIABETES DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL EN PEDIATRÍA. INFLUENCIA DE LA RETIRADA RÁPIDA DE CORTICOIDES EN PACIENTES DE BAJO RIESGO INMUNOLÓGICO

N. Itza Martín, C. Mora Palma, J. Domínguez Riscart, M. Sellers Carrera, L. Espinosa Román, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz. Madrid

#### Introducción:

La diabetes de aparición reciente después del trasplante (DMPT) y el síndrome metabólico, constituyen factores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y contribuyen a la reducción de los injertos y la supervivencia del paciente. La terapia inmunosupresora, las alteraciones metabólicas previas secundarias a la situación de uremia y otros factores de riesgo como obesidad, edad o determinadas razas, favorecen su aparición.

El uso de pautas cortas de esteroides podría reducir las complicaciones a corto y medio plazo sin claro aumento del riesgo inmunológico.

#### Material y métodos:

Estudio retrospectivo descriptivo. Se revisan características clínicas, analíticas y tratamiento de receptores de trasplante renal en un hospital terciario (2013-2016) antes del trasplante y 1 año después. N:70. Objetivo: Estimar la prevalencia de complicaciones metabólicas y determinar la posible influencia del uso de pautas cortas de corticoides en el periodo postrasplante.

#### Resultados:

Se trasplantan 70 pacientes con mediana de edad: 11.2 años (6.1-14.2), 35.7% son niñas y el 64.3% varones. Las causas de trasplante más frecuentes fueron: displasia renal bilateral (12%) y síndrome nefrótico (9%). Un 8.6% presentaba AGA antes del trasplante y un 25.7% posteriormente. El 34.3% tenían TG>150mg/dl pretrasplante, con un 35.7% postrasplante. El 10% presentaba colesterol total antes del trasplante >200mg/dl y un 22.9% después. 4 pacientes (5.7%) presentaron DMPT. 31 pacientes (44,3%) presentaban HTA pretrasplante y 14 (20%) posteriormente. Un 62,9% recibieron pauta corta de corticoides de 7 días (dosis máxima 10mg/kg/día) y un 35.7% recibieron pauta larga a 2mg/kg/día con duración mínima de 6 meses. Un 52% de los pacientes que reciben pauta larga presenta hipertrigliceridemia mantenida al año del trasplante frente al 27% que han recibido pauta corta (p:0.03). No se encuentran diferencias significativas con el resto de variables estudiadas.

#### Conclusiones:

La retirada rápida de corticoides en la 1ª semana postrasplante podría mejorar el perfil lipoproteico después del primer año. El resto de complicaciones metabólicas al año del trasplante son poco prevalentes en nuestra serie. Son necesarios más estudios para determinar factores que influyen en la aparición de complicaciones metabólicas.

La intervención nutricional y endocrinológica son necesarias para abordar de manera precoz este tipo de alteraciones metabólicas y evitar trastornos irreversibles.

**O2/d2-023 Diabetes****PERIODO DE TRANSICIÓN Y DIABETES MELLITUS TIPO 1**

N.Uribarri Yarza, J. Puerto Morlán, G. Grau Bolaño1, A. Rodríguez Estévez1, A. Vela Desojo, I. Rica Echevarría

Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, BioCruces, CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo

**Introducción:**

La transición de pacientes pediátricos con DM1 a los servicios de endocrinología es una etapa crítica que conlleva un elevado riesgo de pérdida de seguimiento, empeoramiento del control metabólico y aparición/progresión de complicaciones crónicas o de descompensaciones agudas. Es deseable establecer un protocolo de transición adecuado a cada medio que minimice estos riesgos.

**Objetivo:**

Conocer los datos clínicos/analíticos de adolescentes controlados en la sección endocrinología pediátrica de un hospital terciario durante la fase de transición al servicio de endocrinología. Comparar los resultados obtenidos antes y después de haberse establecido un protocolo planificado para la misma (1er periodo: 2010-2014 y 2º periodo: 2015-2016).

**Pacientes y métodos:**

Estudio descriptivo retrospectivo incluyendo a 44 adolescentes en terapia con MDI que han pasado al servicio de endocrinología desde el 2010 (36% varones; edad media debut  $8,9 \pm 3,4$  años, edad media de transición  $18,2 \pm 1,4$  años). El 11,9% aso-

cia celiacía y el 14,3% tiroiditis. En el año 2014 iniciamos una planificación del proceso de transición incluyendo: educación previa centrada en el paciente, informe clínico detallado, contacto directo con educadora/endocrinólogo facilitando la cita desde endocrinología pediátrica y realización de 2 consultas telefónicas desde endocrinología pediátrica durante el 1er año de control en endocrinología. Los pacientes fueron remitidos a sus servicios de referencia de endocrinología en 6 hospitales diferentes de la comunidad.

**Resultados:**

La media de HbA1c del último año de control pediátrico (HbA1c-PRE) es superior a la media de HbA1c desde el diagnóstico de la enfermedad (HbA1c-Global) en ambos periodos (1er periodo:  $9,2 \pm 2,2$  vs  $8,3 \pm 1,3\%$ ; 2º periodo:  $8,9 \pm 1,7$  vs  $7,9 \pm 1,1$ ) y similar a la del 1er año de control en el servicio de endocrinología (HbA1c-POST). Durante los 2 años de la transición la proporción de descompensaciones cetoacidóticas fue elevada (10% pacientes/año) y no hubo episodios de hipoglucemia grave. El 4,5% no asistieron al servicio de endocrinología. En la tabla 1 se detallan los datos comparativos entre ambos periodos.

**Conclusiones:**

La transición coincide con un empeoramiento del control en pacientes adolescentes con DM1. Su planificación ha supuesto una discreta mejora, si bien hemos de seguir intentado optimizarla en el futuro.

10.3266/RevEspEndocrinolPediátr.pre2018.Apr.469

**O3/d2-024 Metabolismo y Nutrición****PROYECTO EPIPEG-PREMEB. LA EXPRESIÓN DE CITOKINAS EN LOS NIÑOS PEG EN LOS PRIMEROS MESES DE VIDA PERMITE CARACTERIZAR DE FORMA TEMPRANA EL TIPO DE CATCH-UP**

A. Léniz Rodríguez<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>2</sup>, M del Hoyo Moracho<sup>3</sup>, M.P. Portillo<sup>1</sup>, A. Fernández-Quintela<sup>1</sup>, I. Díez López<sup>4</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>5</sup>, M. Picón Montejo<sup>5</sup>, R. Gómez De Segura Lorente<sup>5</sup>, D. Pérez Campos<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Grupo Nutrición y Obesidad. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria. CIBEROBN. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>(2)</sup>Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. HU Araba. OSI Araba. Vitoria. <sup>(3)</sup>Neonatología. Servicio de Pediatría. HU Araba. OSI Araba. Vitoria. <sup>(4)</sup>Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. HU Araba. OSI Araba. Vitoria. <sup>(5)</sup>Grupo de Trabajo en PEG del Servicio de Pediatría. HU Araba. OSI Araba. Vitoria

**Introducción y Objetivo:**

Hasta un 50% de los niños nacidos PEG, a los 2

	<b>Etapas 1 (2010-2014)</b> n = 27	<b>Etapas 2 (2015-2016)</b> n = 17	<b>p</b>
<b>Datos etapa pediátrica</b>			
Edad debut (años)	9,1 $\pm$ 3,6	9,1 $\pm$ 2,7	n.s
IMC	23,9 $\pm$ 4,2	22,4 $\pm$ 2,7	n.s
Dosis insulina UI/k/día	0,99 $\pm$ 0,35	0,96 $\pm$ 0,25	n.s
HbA1c % Global	8,3 $\pm$ 1,3	8,0 $\pm$ 1,1	n.s
Proporción HbA1c media Global < 8%	46%	68%	n.s
<b>Datos etapa transición</b>			
Edad transición (años)	17,9 $\pm$ 1	18,7 $\pm$ 1,7	0.045
Proporción inasistencia a endocrinología	3,7%	5,9%	n.s
HbA1c % PRE	9,4 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 1,7	n.s
Proporción de HbA1c PRE < 8%	31%	50%	n.s
HbA1c% POST	9,2 $\pm$ 2,1	8,7 $\pm$ 1,6	n.s
Proporción de HbA1c POST < 8%	42%	44%	n.s
Datos numéricos expresados como media $\pm$ DS.			
Test de Mann-Whitney para comparación de medias. Fisher's Exact Test para comparación de proporciones			

años no han realizado un correcto catch-up (por exceso o defecto), con repercusiones en talla, alteraciones metabólicas y cardiovasculares, diabetes mellitus, etc. El Proyecto epiPEG-PreMeb ha desarrollado una cohorte prospectiva de niños PEG y busca estudiar diferencias fenotípicas y genéticas que expliquen su diferente evolución. En concreto en el presente trabajo, estudiamos las concentraciones plasmáticas de varias adipokinas.

#### Material y Métodos:

Se han estudiado los recién nacidos vivos de embarazos únicos en nuestro Hospital durante 2012-2014, y se han clasificado según EG y peso/talla (Tablas Españolas 2010). El estudio se inició con 110 niños, de los cuales 103 (♂ 56, 55%) se han mantenido en el estudio.

Se han realizado visitas clínicas periódicas entre los 1-24 meses, con mediciones de peso, talla y perímetros. Se han obtenido muestras de sangre en tiempos de 3, 12 y 24 meses. Las características de la población de estudio fueron las siguientes: peso medio  $-2,7$  DS $[-3,5-2,0]$ , talla media  $-2,4$ DS $[-3,2-2,1]$ , para sexo y EG.

Lactancia materna fue exclusiva durante el 3er mes de vida en 77(103 niños-74%). Se ha realizado una diferenciación según tipo de catch-up espontáneo con valoración a los 12 y 24 meses. Comparativa de variables peso/talla  $\Delta \pm 0.5$ SDS vs tablas Españolas 2010.

Se analizaron como marcadores metabólicos las siguientes adipokinas, mediante el empleo de kits comerciales: NOV, vaspina, omentina, adiponectina, leptina y chemerina. El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el test de Mann-Whitney's U y el test t de Student.

#### Resultados:

Vease tabla

PROYECTO EPIPEG-PREMEB.

	Catchup LENTO	Normal	RAPIDO	Diferencias
NOV ng/ml	141.77 (45.70)	114.93 (18.54)	91.11 (20.06)	p<0.05a
Vaspin ng/ml	0.14 (0.07)	0.20 (0.10)	0.17 (0.07)	p<0.05b
Omentin ng/ml	434.98 (117.37)	312.80 (113.81)	305.95 (81.77)	P<0.1ab
Adiponectin µg/ml	81.96 (42.27)	56.61(36.78)	31.51 (13.62)	p<0.05a
Leptin ng/ml	3.41(1.15)	5.77(2.69)	4.52(3.19)	P<0.1b
Chemerin ng/ml	207.78(35.46)	191.00(19.68)	201.03(22.06)	P<0.1b

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Diferencias
NOV ng/ml	120.17(37.39)	88.03(24.56)	73.15(17.74)	p<0.01a,b
Vaspin ng/ml	0.17 (0.08)	0.16(0.07)	0.19(0.08)	NS
Omentin ng/ml	363.13(119.94)	394.77(102.43)	423.51(116.01)	p<0.05a,b
Adiponectin µg/ml	61.12(39.21)	54.65(28.10)	91.39(72.85)	p<0.05b
Leptin ng/ml	4.47(2.40)	3.39(1.60)	3.09(1.87)	p<0.05b, p<0.1a
Chemerin ng/ml	205.38(29.20)	201.95(19.33)	192.58(24.72)	NS

#### Conclusiones:

Se ha caracterizado la evolución de ciertas adipokinas a lo largo de los 24 primeros meses de la vida del niño PEG, con cambios significativos en NOV, omentina, adiponectina y leptina. Además, se ha demostrado que, los niños de catch-up lento y rápido presentan diferencias respecto del grupo de catch-up normal (control) en las concentraciones de todas las adipokinas valoradas. Esto permite predecir la evolución del niño en lo que respecta al perfil de crecimiento desde los 3 meses de edad, que a su vez puede ser reflejo de los cambios metabólicos.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.470

#### O3/d3-025 Gónadas

#### EVALUACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y PRONÓSTICO DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL/ DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

C. Mora Palma<sup>1</sup>, I. González Casado<sup>2</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>2</sup>, A. del Pozo Mate<sup>3</sup>, AC. Barreda Bonis<sup>2</sup>, A. Carcavilla Urqu<sup>4</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>3</sup>, L. Sanchordi Montané<sup>5</sup>, N. Itza Martín<sup>2</sup>, M. Fernández Cancio<sup>6</sup>, S. Benito Sanz<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. <sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. CIBERER. ISCIII. Madrid. <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. <sup>(5)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. <sup>(6)</sup> Laboratorio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron. CIBERER. ISCIII. Barcelona.

#### Introducción:

Las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS) engloban un amplio espectro de patologías originadas por alteraciones en el desarrollo sexual, actualmente existen ~54genes asociados. Se dividen en categorías basadas en el análisis del cariotipo, ADS 46,XY y ADS 46,XX.

#### Objetivo/Pacientes/Métodos:

Evaluación y caracterización clínica y molecular con el fin de determinar la correlación fenotipo-genotipo de una cohorte de 47 pacientes con ADS (41:46,XY/ 6:46,XX, 15 descartados previamente para genes frecuentes). Secuenciación mediante panel diseñado de NGS-DSDSeqV1.0 en plataforma NextSeq. Análisis de patogenicidad mediante herramientas bioinformáticas y frecuencias alélicas con gnomAD. Variantes observadas confirmadas por secuenciación Sanger.

**Resultados:**

Se clasifica la cohorte según el aspecto de los genitales externos al nacimiento (ambiguo/masculino/femenino), identificándose la base molecular en 10 casos con ADS 46,XY y variantes posiblemente patogénicas en 11 ADS 46,XY y en 4 ADS 46,XX. Cohorte ADS 46,XY(n=41):Seis presentan genitales ambiguos, de ellos, tres tienen mutaciones patogénicas en NR5A1(n=2) y POR causantes del fenotipo. 21 tienen fenotipo masculino y anomalías genitales (criptorquidia y/o hipospadias y/o micropene), de ellos, doce tienen antecedente de gran prematuridad/CIR severo y uno presenta disgenesia testicular. Se identifica la causa molecular en AR en un caso y en nueve, variantes posiblemente patogénicas. 14 tienen fenotipo femenino: seis con disgenesia gonadal pura, en dos se identifican alteraciones patogénicas en MAP3K1 y SRY y en otro una variante posiblemente patogénica. Un sujeto con quimera ovotesticular con mutación patogénica en NR5A1. Seis casos con testículos y ausencia de estructuras müllerianas, tres presentan mutaciones en AR y uno variante posiblemente patogénica.

Cohorte ADS 46,XX(n=6):Dos con ambigüedad genital, uno con genitales externos masculinos, uno con síndrome de regresión caudal y genitales externos no desarrollados, una niña con amenorrea primaria y otra con hipertrofia de clítoris e hipertriosis. En cuatro se han observado variantes posiblemente patogénicas.

**Conclusiones:**

Se ha establecido una correlación fenotipo-genotipo en ~24.4% de las ADS 46,XY. Variantes posiblemente patogénicas se han observado en ~26,8% ADS 46,XY y en ~67% ADS 46,XX, siendo necesarios estudios funcionales y/o familiares (sino se disponían) para determinar la relación fenotipo-genotipo. En los casos sin mutación identificada debe considerarse la secuenciación completa del exoma.

**O3/d3-026 Genética****DETERMINACIÓN DEL PAPEL DEL GEN CYP26C1 COMO MODIFICADOR DE LOS FENOTIPOS ASOCIADOS CON LA DEFICIENCIA DE SHOX**

M. Aza Carmona<sup>1</sup>, D. Medino Martín<sup>2</sup>, R. Ruiz Hernández<sup>2</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>3</sup>, I. González Casado<sup>3</sup>, K.E. Heath<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz. Madrid; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas. Madrid. <sup>(2)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Uni-

versitario La Paz, Madrid <sup>(3)</sup> Sección de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas, Madrid

**Introducción:**

SHOX codifica un factor de transcripción implicado en el crecimiento humano. La deficiencia de SHOX está asociada con un amplio espectro fenotípico (incluso dentro de una misma familia afectada con la misma alteración) que incluye desde exclusivamente talla baja (TB) hasta discondrosteosis de Léri-Weill (DLW). Recientemente, se ha identificado el primer modificador genético de SHOX, el gen CYP26C1, que codifica una enzima que cataboliza el ácido retinoico, una molécula clave en el desarrollo esquelético. Se identificaron tres familias donde aquellos individuos con una combinación de mutaciones patogénicas en SHOX y CYP26C1 presentaban un fenotipo más severo que los que no tenían la mutación en CYP26C1. Se estima que la frecuencia de este fenómeno es de 1,8 por cada 100.000 individuos.

**Objetivos:**

1.- Estudiar la frecuencia de variantes en CYP26C1 en pacientes con DLW/TB con mutaciones en SHOX y comprobar si el fenotipo variable está correlacionado con la presencia de una variante en CYP26C1. 2.- Determinar si es necesario incluir el estudio del gen CYP26C1 en el diagnóstico rutinario de pacientes con mutaciones en el gen SHOX.

**Materiales y Métodos:**

Búsqueda de mutaciones en el gen CYP26C1 mediante PCR/HRM y secuenciación Sanger en dos cohortes diferentes de individuos con alteraciones en SHOX y/o sus regiones reguladoras: a) 200 probandos con DLW/TB; y b) 29 individuos (17 probandos y 12 miembros familiares) con diferentes grados de severidad.

**Resultados:**

No se ha identificado ninguna variante patogénica en CYP26C1 en ninguna de las dos cohortes analizadas (n=229). Sin embargo, se han identificado diferentes variantes (ver tabla) clasificadas según los criterios del American College of Medical Genetics (ACMG) como benignas o probablemente benignas. Según diferentes predictores de splicing, ninguna de las variantes sinónimas identificadas ni

Código SNP	cDNA	Proteína	Predicción de efecto de la variante	Frecuencia del alelo menos frecuente (GnomAD)	Frecuencia del alelo menos frecuente del estudio	Clasificación ACMG
rs55843714	c.639C>T	p.Thr213=	Sinónima	119474/260058 (45,94%)	35/466 (7,55%)	Benigna
rs58993699	c.705+4C>T	-	Splicing	4037/225344 (1,79%)	6/466 (1,28%)	Probablemente benigna
rs770989773	c.706-56C>T	-	Intrónica	13/30952 (0,042%)	2/466 (0,42%)	Probablemente benigna
rs11187265	c.734G>A	p.Arg245Gln	Cambio de sentido	27896/276882 (10,08%)	45/466 (9,65%)	Benigna
rs115738184	c.867G>T	p.Ser289=	Sinónima	1062/229004 (0,4637%)	1/466 (0,21%)	Probablemente benigna
rs147253174	c.885C>T	p.Phe295=	Sinónima	399/231210 (0,1726%)	1/466 (0,21%)	Probablemente benigna
rs187448183	c.1050C>T	p.Pro350=	Sinónima	748/90880 (0,8231%)	6/466 (1,28%)	Probablemente benigna
-	c.1188C>G	p.Leu396=	Sinónima	-	1/466 (0,21%)	Probablemente benigna
rs370290902	c.1482G>A	p.Thr494=	Sinónima	30/249052 (0,01205%)	2/466 (0,42%)	Probablemente benigna



tampoco la variante rs58993699 localizada cerca de un sitio donador de splicing parecen afectar al splicing.

#### Conclusiones:

Variantes patogénicas en CYP26C1 no son una causa frecuente de la variabilidad fenotípica identificada en pacientes con alteraciones en el gen SHOX. Por tanto, no es necesario incluir el estudio del gen CYP26C1 de forma rutinaria en el diagnóstico genético de pacientes con TB/DLW y alteraciones del gen SHOX.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.471

#### O4/d3-027 Suprarrenales

### CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y FENOTÍPICAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

S. Berrade Zubiri<sup>1</sup>, MG. Grau Bolado<sup>2</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>3</sup>, M.L. Berthol Zuber<sup>4</sup>, I. Díez López<sup>5</sup>, E. Lizarralde Atristain<sup>2</sup>, C. Perez Mendez<sup>6</sup>, F.J. Núñez Rodríguez<sup>7</sup>, V. Cancela Muñiz<sup>8</sup>, B. Mayoral González<sup>9</sup>, C. Fernandez Ramos<sup>7</sup>, M. Chueca Guindulain<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bilbao. <sup>(3)</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(4)</sup>Hospital Universitario Marqués Valdecilla. Santander. <sup>(5)</sup>Hospital Universitario de Álava. Vitoria. <sup>(6)</sup>Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. <sup>(7)</sup>Hospital Universitario Basurto. Bilbao. <sup>(8)</sup>Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. <sup>(9)</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

#### Introducción:

La Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) es una entidad relativamente frecuente (prevalencia estimada 0.3%), que determina un grado variable de hiperandrogenismo, tanto en su presentación como evolución. Su abordaje puede precisar del freno androgénico con la mínima dosis necesaria de hidrocortisona. La optimización del tratamiento posibilitará un adecuado crecimiento y ausencia de complicaciones.

#### Objetivos:

- Descripción de una serie de pacientes afectados de HSCNC con crecimiento finalizado
- Analizar características fenotípicas y genotípicas al diagnóstico
- Analizar evolución clínica, tratamiento, talla final y complicaciones

#### Material y Método:

- Estudio retrospectivo de pacientes con HSCNC diagnosticados entre 1990-2017 en consultas de Endocrinología Pediátrica de 9 hospitales del Norte de España.

- Revisión de historias clínicas: edad, clínica y analítica al diagnóstico, genética, evolución, tratamiento, complicaciones y talla final.
- Análisis estadístico: SPSS

#### Resultados:

95 pacientes (27♂/68♀), con pubarquia precoz como principal motivo de consulta (85% casos). Al diagnóstico: edad media 8±2,2 años, talla 0,77±1,01 SDS, IMC 0,54±1,03 SDS e incremento edad ósea (ΔEO) de 2,09±1,06 años. Analítica: 17OHPregesterona basal 23,5 ng/ml (2,4-100) y post-ACTH 51,13 ng/ml (8,4-200). Análisis genético del gen CYP21A2: 45 casos mutación leve/leve (el 90% homocigosis p.Val282Leu), 43 casos mutación severa/leve y 7 casos no confirmados (4 no caracterizados y 3 no estudiados).

Evolución: el 65% recibió tratamiento corticoideo (18♂/44♀), a una edad de 7,7±1,9 años con un ΔEO de 3,8±2,9 años. Dosis media de hidrocortisona 10,7 mg/m<sup>2</sup>/día. El 4% desarrolló pubertad precoz y el 31% adelantada. Edad media de menarquía: 11,8 ±1,1 años. Talla final similar a talla diana sin diferencias en relación a sexo, mutación o tratamiento. El 17% de las mujeres recibió tratamiento con análogos LHRH, 31% presentó hirsutismo, 16% acné severo y 28% trastornos menstruales.

#### Comentarios:

- La clínica inicial más frecuente fue la pubarquia precoz con edad ósea avanzada.
- La talla final fue acorde a la diana sin influencia de sexo, tipo de mutación o tratamiento corticoideo.
- El estudio molecular confirmó el diagnóstico en un 95% de los casos. P.Val282Leu fue la mutación más frecuente y 43 pacientes son portadores de una mutación severa.

#### O3/d3-028 Gónadas

### ¿PRESENTAN LAS MUJERES ADULTAS TRATADAS CON ANALÓGOS DE LHRH DURANTE LA INFANCIA UNA MAYOR PREVALENCIA DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO?

M. López Úbeda<sup>1</sup>, L. Rodríguez Lázaro<sup>2</sup>, O. Redrado Giménez<sup>2</sup>, A. de Arriba Muñoz<sup>1</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>1</sup>, J.I. Labarta Aizpún<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(2)</sup>Servicio de Ginecología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Este trabajo pretende estudiar la prevalencia de SOP y sus fenotipos en mujeres adultas que presentaron pubertad precoz (PP) o adelantada (PA) en función del tratamiento con aLHRH.

**Material y métodos:**

PP tratadas con aLHRH: n=29, EC inicio pubertad: 6.86±1.6 años (a), EC inicio aLHRH: 8.01±1.6 a, duración del tratamiento: 3.1±1.7 a, EC menarquia: 12.5±1 a, EC estudio: 22.5±3.4 a, intervalo fin tratamiento – estudio: 11.1±3.1 a, intervalo menarquia – estudio: 9.9±3.2 a. PA tratadas con aLHRH: n=35, EC inicio pubertad: 8.7±0.3 a, EC inicio aLHRH: 9.6±0.9 a, duración del tratamiento: 1.8±0.8 a, EC menarquia: 12.7±1 a, EC estudio: 21.6±3.7 a, intervalo fin tratamiento – estudio: 10.1±3.4 a, intervalo menarquia – estudio: 8.8±3.6 a. PP/PA no tratadas: n=30, EC inicio pubertad: 8.1±0.6 a, EC menarquia: 10.0±0.6 a, EC estudio: 23.8±4.7 a. Estudio clínico, bioquímico y ecográfico de la presencia de SOP. Estudio estadístico: sistema SPSS, p<0.05.

**Resultados:**

En la tabla 1 se presentan los datos clínicos, bioquímicos y ecográficos por grupos y no se encuentran diferencias entre los mismos. Al comparar el grupo que recibió tratamiento con aLHRH frente al grupo que no recibió tratamiento no se observan diferencias en la prevalencia de SOP por los criterios de NIH (28.3% vs 9.1%), Rotterdam (45.8% vs 45.5%) ni por los de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (39.6% vs 36.4%, respectivamente). Los fenotipos más prevalentes de SOP fueron hirsutismo, oligoanovulación y OP en el grupo PP-aLHRH; hirsutismo, hiperandrogenemia, oligoanovulación y OP en el grupo PA-aLHRH e hirsutismo y OP en el grupo PP/PA sin tratamiento. No se observaron diferencias en los factores de riesgo (antecedentes familiares, bajo peso RN, adrenarquia precoz) ni en la presencia de síndrome metabólico (TA, cintura, lípidos, glucemia, insulina) entre las pacientes con y sin SOP.

**Tabla 1. Criterios clínicos, bioquímicos y ecográficos de la presencia del síndrome de ovario poliquístico.**

	Grupo total	PP tratadas con aLHRH	PA tratadas con aLHRH	PP/PA no tratamiento	p
<b>Ciclos Menstruales</b>					
Regulares (%)	51.1	44.8	45.7	63.3	ns
Oligomenorrea (%)	38.3	41.4	42.9	30	ns
Amenorrea (%)	1.1	3.4	0	0	ns
<b>Hiperandrogenismo clínico</b>					
No hirsutismo (%)	60.6	55.2	57.1	70	ns
Hirsutismo leve (%)	19.1	20.7	22.9	13.3	ns
Hirsutismo moderado (%)	18.1	17.2	20	16.7	ns
Hirsutismo grave (%)	2.1	6.9	0	0	ns
<b>Hiperandrogenismo bioquímico</b>					
Testosterona total (ng/mL)	0.52±0.2	0.5±0.15	0.57±0.25	0.48±0.16	ns
Androstendiona (ng/mL)	2.9±1.2	2.8±1.2	3.1±1.3	2.6±1.0	ns
IAL elevado (%)	14.7	8.7	26.7	4.5	ns
IAL normal (%)	85.3	91.3	73.3	95.5	ns
LH (mUI/mL)	5.2±3.3	5.6±2.7	4.7±3.7	5.4±3.2	ns
FSH (mUI/mL)	6.2±2.4	6.8±2.8	5.8±2.4	6.3±1.8	ns
<b>Ecografía ovárica</b>					
Volumen OD	4.4±2.4	5.1±2.6	4.0±1.9	4.1±2.7	ns
Nº folículos OD	9.2±3.9	9.3±4.0	8.6±3.9	9.9±4.0	ns
Volumen OI	4.4±2.4	4.3±2.5	4.7±2.8	4.2±1.9	ns
Nº folículos OI	8.2±2.9	8.2±2.7	7.9±2.8	8.5±3.3	ns
Criterios SOP (%)	46.5	50	40.7	50	ns

IAL: índice de andrógenos libres; normal < 4.5 y elevado > 4.5. OD: ovario derecho. OI: ovario izquierdo. Hirsutismo valorado por score Ferriman-Gallwey (leve: 8-11; moderado: 11-19 y grave: >20). ns: no significativo.

**Conclusiones:**

La prevalencia del SOP en mujeres adultas tratadas con aLHRH varía en función de los criterios utilizados, no difiere de la población no tratada, no asocia mayor riesgo de síndrome metabólico y destaca únicamente una mayor presencia de oligoanovulación.

**O4/d3-029 Misceláneas**

### **EFFECTOS SECUNDARIOS RELACIONADOS CON LOS ANÁLOGOS DE GNRH Y LA TERAPIA HORMONAL CRUZADA EN ADOLESCENTES TRANSEXUALES**

J. Guerrero Fernandez, C. Mora Palma, P. Salazar Oliva, A. Ortiz Villalobos, AC. Barreda Bonis, I. González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid

**Introducción:**

Los efectos secundarios derivados de las terapias hormonales en personas transexuales han sido bien documentadas en la última versión de la WPATH del 2011. No existen, sin embargo, estudios que recojan y documenten aquellos propios de las terapias utilizadas en adolescentes transexuales durante su evolución.

**Métodos:**

Se selecciona una muestra retrospectiva de niños y adolescentes transexuales de una unidad multidisciplinar de identidad de género de un hospital terciario entre los años 2014 y 2018. De entre los tratados, se recogen los efectos secundarios descritos por ellos mismos en la anamnesis y las alteraciones analíticas encontradas en su seguimiento, y se relacionan entre sí y con otros parámetros como la duración del tratamiento, las dosis y el tiempo de evolución.

**Resultados:**

De un total 90 niños y adolescentes, 61 están en tratamiento actualmente: 61 con bloqueo (edad media de 13.63 años) y 31 (edad media de 15.33 años) con terapia hormonal cruzada [THC] (15 tratados con testosterona y 14 con estrógenos). Los efectos secundarios del bloqueo puberal con análogos de GnRH y la terapia hormonal cruzada se resumen en la tabla 1.

**Conclusiones:**

Aunque nuestra casuística muestra una alta frecuencia de efectos secundarios en este periodo de la vida, deben considerarse todos ellos leves. Por otro lado, tales frecuencias e intensidad de los mismos, así como el tipo de efecto secundario, difieren ampliamente de los registrados en adultos.



Con todo ello, y pese a la aparente inocuidad de estos tratamientos, se insiste en la necesidad de objetivarlos de forma sistemática en cada revisión, por la posibilidad, dada la escasa experiencia, de que puedan ser graves.

Tabla 1. Resultados de los efectos secundarios registrados		
	BLOQUEO PUBERAL	
	MtF	FtM
Cefaleas*	9,8 % (solo en Tanner IV-V → 14%)	
Efectos "postmenopáusicos" (sofocos) **	4,5%	13,3%
Descenso de velocidad de crecimiento*	4,9% (solo en Tanner II → 42,9%)	
Empeoramiento de densidad mineral ósea		0%
Ganancia de peso*	23% (de 0,5 a 3 puntos del IMC)	
Depresión*	6,6% (50% se combinan con efectos "postmenopáusicos")	
Absceso estéril en zona de pinchazo		0%
Otros:		
- Dolor testicular	2,3%	-
- Mialgias*		3,3%
- Disgeusia*		1,6%
- Escalofríos*		1,6%
* No hay diferencias significativas entre MtF y FtM. ** Solo presentes en adolescentes Tanner IV-V. Duración media de los efectos "postmenopáusicos": 3,75 meses (1 a 12 meses).		
	TERAPIA HORMONAL CRUZADA	
	MtF	FtM
Cefaleas*		6,9%
Mareos*		6,9%
Ganancia de peso	60%	21%
Dislipemia*		0%
Incremento del hematocrito (policitemia)**	-	60%
Acné	-	60% (leve)
Enfermedad trombotica	0%	-
Alopecia androgénica	-	0%
Cambios de humor*		41%
Litiasis biliar	7,1%	-
Disfunción hepática		0%
Hipertensión arterial (HTA)	-	¿6%?****
Hiperprolactinemia	0%	-
DM2		0%
Menstruación post-testosterona y síntomas relacionados por posible aromatización a estrógenos***	-	40% (13%)
Molestias en clitoris	-	6,7%
Insomnio*		3,4%
* No hay diferencias significativas entre MtF y FtM ** Incremento de hematocrito entendido en más del 5%. Ninguna policitemia, entendida ésta en más del 55% de hematocrito. *** Menstruación en el 13% pese a bloqueo. Síntomas relacionados (dolor pélvico y reaparición de endometrio a nivel ecográfico) en el 26,7%. **** 1 caso con estenosis de arteria renal descubierta durante el seguimiento por HTA tras terapia con testosterona.		

### O3/d3-030 Gónadas

#### ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE ALTERACIONES METABÓLICAS AL DIAGNÓSTICO EN NIÑAS CON ADRENAQUIA PREMATURA IDIOPÁTICA

F.J. Mejorado Molano, P. Pérez Segura, T. Gavela Pérez, L. Soriano Guillén

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

#### Introducción:

Los datos disponibles sobre la prevalencia de alteraciones metabólicas en niñas con adrenaquia prematura idiopática (API) al diagnóstico resultan contradictorios y su posible relación con el exceso de peso no está bien definida. En población española, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se sitúa en torno al 25% y 15%, respectivamente.

#### Objetivos:

Conocer la prevalencia de exceso de peso y alteraciones metabólicas en niñas con API.

#### Pacientes y métodos:

Cohorte compuesta por niñas con API en seguimiento desde 2008.

Criterios de inclusión: aparición de vello púbico y/o axilar y/o incremento del olor apocrino < 8 años una vez excluidas patologías causantes de hiperandrogenismo tales como patología tumoral (ovárica y suprarrenal) e hiperplasia suprarrenal congénita.

Variables analizadas: edad al diagnóstico, peso (kg, SDS), talla (cm, SDS), índice de masa corporal [IMC (valor absoluto, SDS)], glucosa (mg/dl), insulina ( $\mu$ UI/ml), índice HOMA, hemoglobina glicada (%). Además, se analizó perfil lipídico: colesterol total [CT (mg/dl)], triglicéridos [TG (mg/dl)], lipoproteína de alta densidad [HDL-C (mg/dl)], lipoproteína de baja densidad [LDL-C (mg/dl)]. Datos de tensión arterial: tensión arterial sistólica [TAS (mm de Hg)] y diastólica [TAD (mm de Hg)].

Definiciones: a) sobrepeso y obesidad: IMC >p90 e IMC >p97, respectivamente (Hernández 1988); b) insulinoresistencia: insulina basal > 15  $\mu$ UI/ml y/o HOMA >3,5; c) dislipemia: CT >p95, HDL < p5 y TG >p95 para edad y sexo; d) hipertensión arterial: TAS y/o TAD >p95 para edad, sexo y talla.

#### Resultados:

Se han reclutado 85 niñas de edad media al diagnóstico 7,5 años (IC95%: 7,3-7,7) con los siguientes datos antropométricos: talla +1,5 SDS (IC95%: 1,4-1,6) e IMC +0,5 SDS (IC95%: 0,4-0,6). Un 7,1% presentaban sobrepeso y un 18,8% obesidad. Por otra parte, un 20,7% cumplían criterios de insulinoresistencia y un 12,5% de dislipemia. Ninguna cumplía criterios de HTA. En el análisis comparativo entre niñas con API que presentaban normopeso frente a las que tenían exceso de peso, estas últimas tenían niveles significativamente más elevados de TG e insulina y significativamente más bajos de HDL-C.

#### Conclusiones:

Nuestra cohorte de niñas con API no presenta mayor prevalencia de exceso de peso y comorbilidades asociadas que la población general.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.472

### O4/d3-031 Displasias óseas

#### IDENTIFICACIÓN DEL DEFECTO GENÉTICO EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS LEVES

L. Sentchordi Montané<sup>1</sup>, M. Aza Carmona<sup>2</sup>, S. Benito Sanz<sup>2</sup>, AC. Barreda Bonis<sup>3</sup>, F. Santos Simarro<sup>4</sup>, P. Prieto Matos<sup>5</sup>, P. Ruiz Ocaña<sup>6</sup>, A. Lechuga Sancho<sup>6</sup>, J. Ramírez Fernández<sup>7</sup>, P. Ros Pérez<sup>8</sup>, I. González Casado<sup>9</sup>, KE. Heath<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM). Grupo

*Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL).* <sup>(2)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, CIBERER, ISCI. Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL). <sup>(3)</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid, Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, Madrid, Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL). <sup>(4)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, Madrid, Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL). <sup>(5)</sup> Hospital Clínico Salamanca, Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL). <sup>(6)</sup> Hospital Virgen del Mar, Cádiz, GEDEL. <sup>(7)</sup> Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, GEDEL. <sup>(8)</sup> Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, GEDEL. <sup>(9)</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid, UMDE, GEDEL.

#### Introducción:

El crecimiento longitudinal resulta de la interacción de factores intrínsecos y extrínsecos a la placa de crecimiento. La talla baja es un motivo de consulta frecuente en endocrinología pediátrica; sin embargo el enfoque diagnóstico tradicional sólo consigue identificar la causa en aproximadamente 20% de los pacientes. El estudio de mutaciones en genes implicados en displasias esqueléticas supone una nueva aproximación diagnóstica.

#### Objetivo:

Identificar el defecto genético en 100 pacientes con talla baja <-2DE, alteraciones esqueléticas leves y/o rasgos dismórficos.

#### Pacientes y métodos:

Tras revisar la información clínica y radiológica, se realizó un panel de secuenciación masiva de displasias, SKELETAL.SEQV4-V6 (327-368 genes). Se confirmaron variantes encontradas en el probando y sus familiares mediante secuenciación Sanger.

#### Resultados:

Se han encontrado 20 variantes (ACAN (n=9), IHH (6), COL2A1, CREBBP, EXT1, NPR2 y PTPN11) en 21 pacientes con edad media 7.9 años. De las variantes encontradas 6 se clasifican como patogénicas y 14 como variantes de significado incierto (VUS). Cuatro de las variantes han aparecido de novo (19%) y en 13 (61%) se ha podido demostrar herencia parental. En los 21 pacientes diagnosticados observamos: talla media -3 DE (-4.6/-2.1), desproporción corporal 52%, anomalías esqueléticas leves 90%, dismorfia leve 23%, antecedente de pequeño para edad gestacional 28% y al menos un progenitor con talla baja 76%. La paciente con mutación en CREBBP presentaba un síndrome de Rubinstein Taybi atípico y la paciente con mutación

conocida en PTPN11 presentaba un síndrome de Noonan oligosintomático.

#### Conclusiones:

1. Hemos detectado el defecto molecular causante de talla baja en 21% de los pacientes estudiados. La prevalencia de displasias esqueléticas leves en la cohorte estudiada es elevada siendo los genes ACAN e IHH responsables del 76% de los casos positivos.
2. La secuenciación masiva es una herramienta útil en el diagnóstico de pacientes con formas atípicas, atenuadas o en estadios precoces de enfermedades conocidas.
3. El estudio detallado del fenotipo esquelético y la historia familiar aportan datos clave para sospechar una displasia esquelética leve.
4. El diagnóstico precoz de la etiología de la talla baja supone un mejor seguimiento del paciente.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2018.Apr.473

#### O4/d3-032 Tiroides

#### ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS HIJOS DE MADRES CON TIROIDITIS CRÓNICA AUTOINMUNE

M.M. Hawkins Solís, J. Yebra Yebra, A. Alcalde de Alvaré, B. Pérez Seoane, M. De la Serna, A. Cañete

Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

#### Introducción:

La Tiroiditis Crónica Autoinmune (TCA) se caracteriza por infiltración linfocitaria tiroidea y producción de autoanticuerpos antitiroglobulina (AcTG) y antiperoxidasa (AcTPO). Dichos anticuerpos atraviesan barrera placentaria y algunos autores consideran que debe realizarse analítica adicional a estos niños, mientras otros consideran suficiente el cribado neonatal rutinario.

#### Material y métodos. Objetivos:

Describir la frecuencia de patología tiroidea, positividad de anticuerpos antitiroideos y tratamiento con levotiroxina en los recién nacidos hijos de madres con TCA, con cribado neonatal negativo. Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, de 181 recién nacidos. Se utilizó el inmunoanализador Advia Centaur XP de Siemens (valores de referencia Kappelari 2008 de dicho método). Programa SPSS para análisis estadístico.

#### Resultados:

Seguimiento 89 días (máximo 575 días). 4 pacientes presentaron TSH >10 mU/L, 2 con < 48 horas de vida y otros 2 con < 50 días de vida (se comprobó normalidad posterior). Elevaciones leves de TSH 4,42% pacientes (8/181), 2 en el primer mes de

vida y 6 después del primer mes de vida, siempre con T4 libre normal. 5 pacientes (2,76%) tuvieron T4 libre alta, 4 en el primer mes de vida, y uno en el 2º mes de vida. 82,58% tenían AcTPO y/o AcTG positivos en la primera determinación. Ningún paciente necesitó tratamiento con levotiroxina. Parámetros auxológicos normales. No encontramos diferencias estadísticamente significativas según positividad de AcTPO de madres ni de hijos, tipo de diagnóstico de TCA, patología materna o neonatal o tipo de lactancia. Encontramos correlación lineal, estadísticamente significativa entre AcTPO-madre y AcTPO- recién nacido. El descenso de antiTG es estadísticamente significativo a partir del 2º mes, y el de antiTPO a partir del 4º mes.

Calculando un gasto de 363,33 euros por paciente, el gasto anual en nuestro hospital sería 10.000-15.000 euros y el gasto nacional anual sería 2,4-2,5 millones de euros.

Variables maternas	Variables del Recién Nacido
Edad	Sexo
Diagnóstico de TCA (Hipotiroidismo clínico, subclínico, autoinmunidad positiva con eutiroidismo)	Edad gestacional
Tiempo de evolución de TCA	Tipo de parto
Dosis de levotiroxina	Antropometría al nacimiento y seguimiento
Títulos de AcTG y AcTPO en la gestación	Valores de TSH, T4 libre, AcTG y AcTPO seriados
Otra patología materna	Tipo de lactancia
	Patología neonatal

#### Conclusiones:

Las alteraciones de la función tiroidea en los hijos de madres con TCA son leves, transitorias y no precisan tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

El protocolo de detección de hipotiroidismo congénito en los hijos de madres con TCA sin patología asociada, de nuestra zona de referencia, debe ser el Programa de Detección Precoz del Cribado Neonatal.

## PÓSTERES OPTAN PREMIOS FSEEP

## 40 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Bilbao, 16 - 18 de mayo de 2018

## Hipotálamo-Hipófisis

## PP1/d3-001

## ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EDAD PEDIÁTRICA Y ADULTOS JÓVENES

N. Portillo Nájera, I. Martínez de La Piscina Martín, I. Rica Echevarría, S. Gaztambide Sáenz, L. Castaño González, Grupo colaborativo de Adenomas Hipofisarios

*Investigación en Genética y Control de Diabetes y Enfermedades Endocrinas. Instituto de investigación Sanitaria BioCruces, UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo*

## Introducción:

Los tumores hipofisarios en pacientes pediátricos y adultos jóvenes son una patología rara con una prevalencia desconocida. Presentan unas características clínicas y moleculares singulares, y a menudo asocian alteraciones genéticas, siendo la más frecuente mutaciones en el gen AIP y menos frecuentes en MEN1, GNAS, CDKN1B y PRKAR1A, así como los genes recientemente descritos que codifican para las subunidades de succinato deshidrogenasa. No existen datos descritos de esta patología en nuestro medio.

La Retinografía convencional utilizada para el screening de retinopatía en la infancia detecta signos de afectación vascular, como microaneurismas y hemorragias retinianas. Nuevas técnicas como la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) podrían ser útiles para la valoración de la retina en fase preclínica, midiendo el espesor de las estructuras retinianas.

## Objetivos:

Caracterización clínica de niños, adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico de adenoma hi-

pofisario familiar o esporádico, y estudio molecular mediante secuenciación masiva (NGS).

## Pacientes y métodos:

Estudio multicéntrico nacional, descriptivo, retrospectivo y de casos nuevos iniciado en 2015. Hemos recogido las características clínicas y analíticas al diagnóstico de pacientes con adenomas hipofisarios menores de 30 años. Se ha realizado estudio molecular en línea germinal, utilizando la NGS en un panel de 9 genes. Los resultados se han confirmado por secuenciación Sanger y se ha realizado

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnostico	RMN (mm)	Gen alterado
1	14,1	V	Gigantismo	15	AIP
2	19,0	M	Prolactinoma	10	CDKN1B
3	10,3	V	Acromegalia	40	AIP
4	15,9	M	Prolactinoma	18	SDHB
5	23,0	V	Prolactinoma	10	AIP
6	15,9	M	Prolactinoma	13	MEN1
7	16,5	M	Prolactinoma	18	SDHD
8	13,9	M	Enf. Cushing	55	AIP
9	10,8	M	No funcionante	12	PRKRA1
10	28	M	Acromegalia	8	MEN1, SDHD
11	12,9	V	Prolactinoma	24	AIP, SDHD, PRKRA1
12	13,1	M	Prolactinoma	24	SDHD
13	13	V	Prolactinoma	13	SDHD
14	11,1	M	Prolactinoma	26	PRKRA1
15	9,9	M	Prolactinoma	5	SDHD

Tabla 1: Características clínicas y moleculares de los pacientes con variantes identificadas.

un análisis in silico de las variantes identificadas no descritas previamente.

#### Resultados:

Se han incluido 91 pacientes menores de 30 años (edad diagnóstico:  $16,1 \pm 6,4$  años; mujeres 60,4%). El 57% corresponde a menores de 15 años. El tipo de adenomas más frecuente es el prolactinoma (44%), seguido de los no funcionantes (21%) y Gigantismo/acromegalia (17%). El 60% de los pacientes no presenta clínica local. Se han identificado alteraciones en heterozigosis en 15 pacientes (edad media:  $15,1 \pm 1,2$  años; mujeres 66,7%) de los que el 60% son prolactinomas. Las características clínicas y moleculares se presentan en la tabla 1.

#### Conclusiones:

- En el 16,5 % de los pacientes estudiados se observó una alteración genética. Este subgrupo tiende a tener menor edad en el diagnóstico y una mayor prevalencia de prolactinoma.
- La mutación p.Arg271Trp se encuentra entre las más frecuentes del gen AIP en casos esporádicos de gigantismo.

## Metabolismo y Nutrición

### PP1/d3-002

#### ¿SE PUEDE DEFINIR LA OBESIDAD GRAVE EN LA INFANCIA POR EL RIESGO DE COMPLICACIONES METABÓLICAS?

A. M. Lechuga Sancho<sup>1</sup>, M. Gil Campos<sup>2</sup>, M.G. Bueno Lozano<sup>3</sup>, M.R. Leis Trabazo<sup>4</sup>, M.A. Fuentes Castelló<sup>5</sup>, E. Palomo Atance<sup>6</sup>, P. Bahillo Curieses<sup>7</sup>, M.J. Rivero Martín<sup>8</sup>, C. Sánchez Garre<sup>9</sup>, F.J. Núñez Rodríguez<sup>10</sup>, P. Ruiz Ocaña<sup>11</sup>, M.J. Ferrández Berenguer<sup>6</sup>, S. Grau Montero<sup>9</sup>, J.P. Novalbos Ruiz<sup>12</sup>

<sup>(1)</sup>Departamento Materno Infantil y Radiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz/UGC de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

<sup>(2)</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>(3)</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>(4)</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. <sup>(5)</sup>Hospital General Universitario de Elche. Alicante. <sup>(6)</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

<sup>(7)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>(8)</sup> Hospital de Fuenlabrada. Madrid. <sup>(9)</sup> Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa.

<sup>(10)</sup> Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. <sup>(11)</sup> Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz <sup>(12)</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz. Cádiz

#### Introducción:

No existe consenso para definir obesidad grave en la infancia. Algunos autores proponen definirla a partir de un IMC  $> a + 3$  DE para edad y sexo; otros a partir de IMC  $>$  al 140% del percentil 50, y

finalmente, se ha propuesto que se debe considerar obesidad mórbida en la infancia y adolescencia a aquellos con un IMC superior a  $+3.5$  DE, lo que se correspondería con un IMC  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>, a los 18 años. Nuestra hipótesis es que se puede definir como obesidad grave en la infancia, a partir de un valor de IMC que presente un riesgo aumentado de complicaciones metabólicas.

#### Objetivos:

Encontrar una cifra de IMC (DE), a partir de la cual aumente claramente el riesgo de presentar comorbilidades metabólicas, entendiendo como tales las que reconoce la International Diabetes Federation para la definición de síndrome metabólico, es decir: alteración del metabolismo hidrocarbonado, dislipemia, e hipertensión arterial.

#### Pacientes y metodos:

Estudio multicéntrico nacional, transversal de carácter retrospectivo, de un total de 1030 obesos de entre 6 y 12 años de edad, procedentes de 10 provincias diferentes. Como variables de resultado analizamos la presencia de complicaciones metabólicas (según los criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico de la Federación Internacional de Diabetes, IDF), en relación con el grado de obesidad (IMC), estratificados por estadios de Tanner y sexo. Determinamos el valor del Z-Score de IMC a partir del cual la probabilidad de presentar al menos dos complicaciones metabólicas superaba el 50%, empleando una curva ROC.

#### Resultados:

El punto de corte del IMC en Z-Score, a partir del cual los varones prepuberales presentan una probabilidad  $> 50\%$  para tener al menos 2 complicaciones metabólicas es  $+ 2,736$ , mientras que en las niñas prepuberales con valores superiores a  $+ 2,802$  tendrán probabilidades de sufrir complicaciones metabólicas superiores al 66%.

#### Conclusiones:

Valores de Z-Score de  $+ 2,7$  en varones prepuberales y  $+ 2,8$  en niñas prepuberales, pueden ser útiles como puntos de corte a partir del que realizar screening de complicaciones metabólicas en obesos de 6 a 12 años en nuestro país.

## Tiroides

### PP1/d3-003

#### ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 525 PREMATUROS DE 24-30 SEMANAS DE GESTACIÓN: EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO TRAS 6 AÑOS DESDE SU IMPLEMENTACIÓN

A. Campos Martorell, M. Clemente Leon, D. Yeste Fernandez, E. Mogas Viñals, S. Hernandez Perez, A. Montaner Ramon



Hospital Vall Hebron. Barcelona

#### Introducción:

El recién nacido pretérmino (RNPT) presenta una función tiroidea disminuida en relación a los neonatos a término, debido a esto desde 2011 estamos aplicando un protocolo en nuestro hospital para valorar la función tiroidea de estos pacientes.

#### Objetivo:

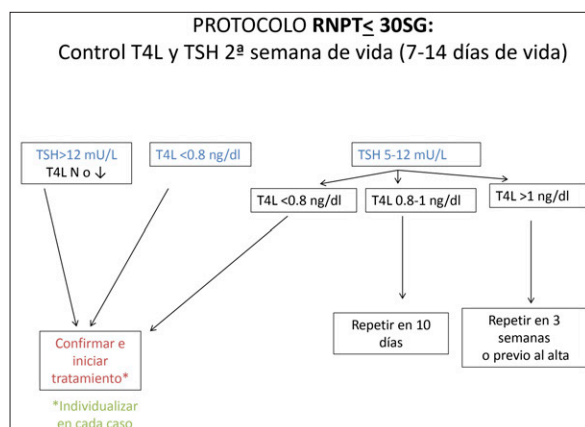
Conocer 1) la prevalencia de los trastornos de la función tiroidea (hipotiroidinemia de la prematuridad[HP], hipotiroidismo periférico y hipertirotoxinemia), 2) número de pacientes tratados y su evolución y 3) la posible relación entre HP y ser Pequeño para Edad Gestacional (PEG).

#### Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de la función tiroidea de 525 prematuros <30SG. Se realiza determinación venosa de T4L y TSH en la segunda semana de vida. Ver imagen. HP si  $T4L < 0.8 \text{ ng/dl}$  y TSH normal. Todos los pacientes que siguen con tratamiento a los 3 años son valorados con test de perclorato y estudio genético de dishormonogénesis.

#### Resultados:

Los RNPT<26SG(n=72) presentaron T4L inferior que los RNPT>26SG(n=452) ( $T4L 1.03 \pm 0.2 \text{ ng/dl}$  vs  $1.20 \pm 0.2 \text{ ng/dl}$  p0.000). 14 pacientes presentan HP, sólo 1 recibió tratamiento. Se encontró correlación positiva y significativa ( $r=0.037, p=0.00$ ) entre T4L y peso al nacimiento. 22 pacientes presentaron  $TSH > 12 \text{ mU/L}$  de los cuales se trataron 19 (13 con T4L normal-5 de ellos son PEG- y 6 con T4L disminuida). Los pacientes tratados recibieron levotiroxina una media de 24 meses, todos ellos, menos 1, con cribado de hipotiroidismo congénito normal. En 4 pacientes tratados con  $TSH 12-15 \text{ mU/L}$  y T4L normal se pudo retirar el tratamiento antes de los 6 meses. Actualmente, 5 pacientes siguen en tratamiento (edad media 30 meses). Los pacientes PEG tienen más riesgo de recibir tratamiento por TSH aumentada y T4L normal (p 0.00), pero no de presentar HP.



#### Conclusión:

- No todos los RNPT presentan HP, aunque T4L es inferior en los de menor edad gestacional
- Los pacientes PEG no tienen más riesgo de HP pero sí más incidencia de TSH elevada con T4L normal
- El presente protocolo permite detectar pacientes susceptibles de tratamiento que pasarían desapercibidos al cribado neonatal (HP, hipertirotoxinemia leve, hipotiroidismo periférico).
- Aumentar el punto de corte a  $TSH > 15$  no incrementaría los falsos negativos y disminuiría los falsos positivos.

#### Crecimiento

##### PP1/d3-004

#### IDENTIFICACIÓN DE MIRNAS CIRCULANTES EN NIÑOS PREPÚBERES NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL: RELACIÓN CON EL CATCH-UP POSTNATAL

A. López Bermejo<sup>1</sup>, A. Cabacas<sup>2</sup>, F. Díaz Roldán<sup>3</sup>, JM. Martínez Calcerrada<sup>4</sup>, S. Xargay Torrent<sup>5</sup>, E. Lizarraga Mollinedo<sup>5</sup>, B. Mas Parés<sup>5</sup>, LL. Mayo<sup>3</sup>, L. Ibáñez<sup>6</sup>, J. Bassols<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI) - Hospital Dr Josep Trueta. Girona. <sup>(2)</sup>Fundació Salut Empordà. Figueres. <sup>(3)</sup>Hospital Dr Josep Trueta. Girona <sup>(4)</sup>Institut de Medicina Legal de Catalunya. Girona. <sup>(5)</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI). Salt, Girona. <sup>(6)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

#### Introducción:

La gran mayoría de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) realizan un crecimiento recuperador espontáneo (catch-up) postnatal que se asocia con un mayor riesgo de padecer problemas metabólicos como obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos que regulan el catch-up en los niños SGA son poco conocidos.

#### Objetivo:

Determinar el perfil de miRNAs circulantes en niños prepúberes PEG y su relación con el catch-up postnatal.

#### Materiales y métodos:

Se comparó el perfil de miRNAs en plasma de 16 niños prepúberes PEG con (CU-PEG) y sin (nonCU-PEG) catch-up postnatal, y de 8 niños controles [aquellos nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG) (todos 3-6 años de edad) mediante microRNA PCR Human Panels.

#### Resultados:

9 miRNAs se expresaron diferencialmente entre

niños CU-PEG y nonCU-PEG (miR-30b-5p, miR-29c-3p, let-7b-3p, miR-99a-5p, miR-100-5p, miR-122-5p, miR-425-3p, miR-18a-5p, miR-125b-5p) ( $p < 0.05$ ). De todos estos miRNAs, los miR-122-5p y let-7b-3p también se expresaron diferencialmente entre niños CU-SGA y AEG. Los análisis in silico mostraron que, excluyendo las vías del cáncer, estos 9 miRNAs comparten targets de diversas rutas metabólicas relacionadas con la supervivencia celular y proliferación celular.

#### Conclusión:

Se han identificado 9 miRNA circulantes desregulados en plasma de niños prepúberes PEG con catch-up postnatal. Estos miRNAs podrían participar en la mediación del crecimiento recuperador post-natal en niños SGA y ser nuevos biomarcadores para la detección precoz del catch-up postnatal.

## Diabetes

### PP1/d3-005

#### PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DIABETES TIPO 1 Y AUTOINMUNIDAD NEGATIVA AL DEBUT, ¿PUEDE TRATARSE DE UNA DIABETES MONOGENÉTICA?

I.M. Urrutia Etxebarria<sup>1</sup>, R. Martínez Salazar<sup>1</sup>, A. Aguayo Cálcena<sup>1</sup>, I. Rica Echevarría<sup>1</sup>, L. Castaño González<sup>1</sup>, R. Barrio Castellanos<sup>2</sup>, M. Caimari Jaime<sup>3</sup>, A. Campos Martorell<sup>4</sup>, M. Clemente León<sup>4</sup>, C. Fernandez Ramos<sup>5</sup>, A. García Castañó<sup>6</sup>, B. García Cuartero<sup>7</sup>, AL. Gomez Gila<sup>8</sup>, T. González Frutos<sup>6</sup>, G. Grau Bolado<sup>6</sup>, G. Lou Francés<sup>9</sup>, M. Martín Frías<sup>2</sup>, I. Martínez de LaPiscina Martín<sup>6</sup>, J. Nuñez Rodríguez<sup>5</sup>, A. Rodríguez Estevez<sup>6</sup>, D. de Sotto Esteban<sup>3</sup>, A. Vela Desojó<sup>6</sup>

<sup>(1)</sup>Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital Universitario Cruces-ISS Biocruces, CIBERDEM, CIBERER, UPV-EHU. Barakaldo, Bizkaia. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>(3)</sup>Hospital Universitario Son Espases. Mallorca. <sup>(4)</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>(5)</sup>Hospital Universitario Basurto. Bizkaia. <sup>(6)</sup>Hospital Universitario Cruces-IIS Biocruces. Bizkaia. <sup>(7)</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. <sup>(8)</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>(9)</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

#### Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción selectiva de las células beta pancreáticas y la generación de autoanticuerpos que se utilizan como marcadores para el diagnóstico. Un pequeño porcentaje de niños y adolescentes con diagnóstico clínico de DM1 presenta autoinmunidad negativa. La diabetes monogénica es un tipo de diabetes no autoinmune de herencia autosómica dominante y

que puede comportarse como una DM1 en niños y adolescentes. Un correcto diagnóstico nos permite optimizar el tratamiento y proporcionar un consejo genético adecuado.

#### Objetivo:

Establecer la prevalencia de diabetes monogénica en una cohorte de niños y adolescentes con diagnóstico clínico de DM1 y autoinmunidad anti-pancreática negativa.

#### Pacientes y Métodos:

- Estudio prospectivo y multicéntrico de comienzo en 2012. Incluye 333 pacientes pediátricos (edad  $8,6 \pm 3,8$  años, 51% niños) con debut clínico de DM1 procedentes de 8 hospitales diferentes.
- Hemos realizado autoanticuerpos antipancráticos anti-IAA, anti-GADA, anti-IA2A y anti-ZnT8A al debut mediante radioinmunoensayo con antígeno recombinante (valores de normalidad establecidos con punto de corte en media  $\pm 3SD$  del resultado en 100 niños sanos). Ensayos validados en diferentes workshop de la IDS.

- Estudio genético mediante NGS. Diseño de panel de genes incluyendo regiones codificantes y reguladoras de 12 genes relacionados con diabetes monogénica, tanto formas frecuentes (GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, ABCC8, KCNJ11) como raras (PDX1, NEUROD1, KLF11, PAX4 y BLK). Secuenciación en plataforma PGM Ion Torrent. Los cambios detectados por NGS son validados posteriormente por Sanger.

#### Resultados:

El 5,4% de los pacientes son negativos para los 4 anticuerpos estudiados. Se ha hecho el estudio genético por NGS a los 18 casos con autoinmunidad negativa. En 2 pacientes se ha encontrado una mutación patogénica en heterocigosis: un caso en el gen INS (c.94G>A, p.Gly32Ser) y otro en el gen HNF1A (c.789\_790insT; p.Val264fs). Se han encontrado otras variantes de significado incierto.

#### Conclusión:

La diabetes monogénica es responsable de al menos el 11% de los casos de diabetes en pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de DM1 y autoinmunidad negativa.

## Hipotálamo-Hipófisis

### PP1/d3-006

#### HIPERSECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1- GLIOMA VÍAS OPTICAS: ESTUDIO PROSPECTIVO DE 379 PACIENTES: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

*P.X. Molina Giraldo, H. Salvador, J. Prat, P. Casano*

*Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat*

#### *Introducción:*

La hipersecreción de hormona de crecimiento (HGH) en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y glioma hipotálamo-quiasmático (GVO) ha sido reportada en algunos casos esporádicos. Además de las repercusiones conocidas, la HGH induce hiperplasia tisular en modelos animales de acromegalia por lo que existe una preocupación por su efecto en el crecimiento del tumor. Su evolución espontánea y el tratamiento a largo plazo no está actualmente bien caracterizada.

#### *Objetivo:*

Conocer la prevalencia de HGH en niños con NF1-GVO. Evaluar sus características clínico-analíticas y describir la respuesta al tratamiento con Análogo de somatostatina Octreótide.

#### *Población y metodología:*

Estudio prospectivo de pacientes con NF1-GOV, controlados en la unidad de NF-1 entre 2008-2017. Recogida de datos clínicos, resonancia, valoración oftalmológica, tratamientos realizados. Se define la hipersecreción de GH por: aceleración del crecimiento y valores  $>1SD$  de IGF1 para edad, no supresión de GH  $<1$  ng/dl en test de sobrecarga oral a la glucosa.

#### *Resultados:*

En la unidad se controlan 379 pacientes, 21% presentan GOV. Se identifican 7 pacientes con una edad de  $4,7 \pm 1,9$  años; 7 prepuberales y 1 con pubertad precoz central. La velocidad de crecimiento (VC) previa fue de  $0,2 \pm 1,19$  SD que aumenta a  $4 \pm 2,75$  SD, con talla  $1,42 \pm 1,09$  DE ( $0,83 \pm 0,76$  DS superior a su talla media parental [TMP]) y valores de IGF-1  $>1SD$  ( $464,1 \pm 156,5$  ng/mL). El diagnóstico de HGH coincide con el crecimiento del GVO (n=4) y neurofibroma cutáneo (n=1). Los 7 pacientes fueron tratados con Octeotride 10 mg/28 días (5-20 mg). Todos presentaron un descenso de IGF1 y de la VC. Cinco pacientes fueron tratados 15 meses (rango 8-19 meses) y dos continúan en tratamiento. No presentaron efectos secundarios salvo diarreas. Tras la retirada del tratamiento los 5 pacientes permanecieron estables.

#### *Conclusión:*

La hipersecreción de GH está presente en 11% de nuestra cohorte. En 5/7 pacientes coincide con fase de crecimiento tumoral, aunque la causalidad es difícil de demostrar dado que 30% de los gliomas precisan tratamiento. Destacamos la buena respuesta al tratamiento, así como la estabilización del tumor y normalización de HGH una vez retirado el tratamiento.

## **Crecimiento**

### **PP1/d3-007**

#### **ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES EN EDAD ADULTA AFECTAS DE PUBERTAD PRECOZ O ADELANTADA: ¿QUÉ IMPACTO TIENE EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LHRH?**

*M. López Úbeda, C. Vera Sáez-Benito, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, J.I. Labarta Aizpún*

*Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza*

#### *Introducción:*

Este estudio pretende analizar la densidad mineral ósea en mujeres con edad conológica (EC) adulta que presentaron pubertad precoz (PP) o adelantada (PA) en función de si recibieron tratamiento con aLHRH.

#### *Material y métodos:*

PP tratadas con aLHRH: n=29, EC inicio pubertad:  $6.86 \pm 1.6$  años (a), EC inicio aLHRH:  $8.01 \pm 1.6$  a, duración del tratamiento:  $3.1 \pm 1.7$  a, EC menarquia:  $12.5 \pm 1$  a, EC estudio:  $22.5 \pm 3.4$  a, talla adulta:  $158.3 \pm 7.0$  cms. PA tratadas con aLHRH: n=35, EC inicio pubertad:  $8.7 \pm 0.3$  a, EC inicio aLHRH:  $9.6 \pm 0.9$  a, duración del tratamiento:  $1.8 \pm 0.8$  a, EC menarquia:  $12.7 \pm 1$  a, EC estudio:  $21.6 \pm 3.7$  a, talla adulta:  $156.3 \pm 5.5$  cms. PP/PA no tratadas: n=30, EC inicio pubertad:  $8.1 \pm 0.6$  a, EC menarquia:  $10.0 \pm 0.6$  a, EC estudio:  $23.8 \pm 4.7$  a, talla adulta:  $161.8 \pm 5.2$  cms. DMO valorada DEXA en región lumbar y cadera. Estudio estadístico mediante sistema SPSS,  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

#### *Resultados:*

No se encontraron diferencias significativas al comparar los valores densitométricos (lumbar y cadera) en la muestra total y por subgrupos (PP-aLHRH, PA-aLHRH y PP/PA no tratada). En la tabla 1 se exponen los resultados de la DMO valorada en la región lumbar y cadera en función de si recibieron o no tratamiento. El grupo de PP/PA que recibió tratamiento alcanza una T-score lumbar dentro de la normalidad ( $-0.52 \pm 0.9$  SDS) pero significativamente inferior al grupo no tratado ( $-0.01 \pm 1.1$ ). La DMO valorada a nivel de la cadera no presenta diferencias entre ambos grupos. En el grupo de PP/PA que recibió tratamiento alcanzaron criterios densitométricos de osteoporosis el 1.8% y de osteopenia el 29.1% de las pacientes, mientras que en el grupo PP/PA no tratado fueron el 0% y el 17.3% respectivamente, sin haber diferencias significativas entre ambos grupos. El estudio de variables predictoras (EC inicio y fin de tratamiento, duración tratamiento, EC menarquia, IMC, peso, talla) solamente mostró que las pacientes con menor talla adulta presentan mayores alteraciones de la DMO ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 1. DMO en el grupo tratado y no tratado.**

<b>Región lumbar L1-L4</b>			
	<b>PP/PA tratadas aLHRH</b>	<b>PP/PA no tratadas</b>	<b>p</b>
CMO (gr)	52.9±8.35	58.92±10.1	0.01
Area (cm2)	47.1±3.9	49.3±4.9	0.04
DMO (gr/cm2)	1.14±0.16	1.18±0.14	ns
DMO v (gr/cm3)	0.39±0.04	0.40±0.05	ns
T-score	-0.52±0.9	-0.01±1.1	0.04
<b>Región cervical femoral</b>			
DMO (gr/cm2) cuello	0.95±0.1	0.97±0.1	ns
T-score cuello	-0.49±1.2	-0.25±1.9	ns
DMO (gr/cm2) wards	0.87±0.1	0.91±0.1	ns
T-score wards	-0.52±1.3	-0.07±0.9	ns
DMO (gr/cm2) trocater	0.7±0.2	0.76±0.8	ns
T-score trocater	-1.05±1.1	-0.31±0.8	ns
DMO (gr/cm2) total fémur	0.99±0.1	1.01±0.9	ns
T-score total fémur	-0.39±0.9	0.04±0.82	ns

CMO: contenido mineral óseo. DMO: densidad mineral ósea.

DMO v: DMO volumétrica.

**Conclusiones:**

Las niñas con PP o PA tratadas con aLHRH alcanzan una DMO normal en la edad adulta, si bien las pacientes tratadas alcanzan un pico de masa ósea menor sin existir diferencias en la prevalencia de osteoporosis y osteopenia.

**Tiroides****PP1/d3-008****BOCIO FETAL POR MUTACIÓN BIALÉLICA DEL GEN DE TPO (TIROPEROXIDASA) CON DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTRAÚTERO**

M. Amat Bou<sup>1</sup>, P. Casano<sup>1</sup>, O. Gomez<sup>2</sup>, J. Clotet<sup>3</sup>, JC. Moreno<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. <sup>(2)</sup> Medicina Materno-Fetal, Clínic-HSJD. Barcelona. <sup>(3)</sup> Neonatología, Clínic-HSJD. Barcelona. <sup>(4)</sup> Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:**

El bocio fetal es una entidad rara de la que se han publicado unos 30 casos tratados prenatalmente. Suele deberse a factores maternos (el más frecuente la exposición a antitiroideos, exceso o déficit de yodo o patología autoinmune) e infrecuentemente puede ser secundario a dishormonogénesis. El bocio fetal puede conllevar problemas en el parto por compresión traqueal. El tratamiento intraútero con L-tiroxina disminuye las complicaciones intrauterinas, sin embargo no existe consenso sobre el manejo; se han descrito esquemas terapéuticos muy variables (entre 1-7 inyecciones y dosis entre 70-800 ug/dosis). A pesar del tratamiento prenatal, en

la mayoría de casos publicados se reporta que los recién nacidos nacen hipotiroideos.

**Caso clínico:**

Gestante de 31 años, 3º gestación, presenta a las 24s bocio fetal. Antecedentes: aborto previo con bocio fetal. Se realiza cordocentesis para confirmar hipotiroidismo (TSH 996 mUI/L (0,4-4) y LT4 0,46 ng/dL (0,8-2)) y estudio genético que confirma dishormonogénesis por mutación bialélica en el gen de la tiroperoxidasa, (p.R584Q), siendo los padres portadores asintomáticos. Se inicia tratamiento con L-tiroxina intraamniótica a las 25s administrando un total de 4 dosis cada 2 semanas, con disminución ecográfica del bocio. A las 31s se administra dosis de L-tiroxina intraamniótica combinada con intramuscular fetal y, a los 4 días, se debe inducir el parto ante sospecha de corioamnionitis. Alumbramiento por parto eutócico, APGAR 8-9, PN:1616g (0.21 DE), con función tiroidea normal (TSH 1,2 mUI/L, T4 1,7ng/dL). Inicia tratamiento con L-tiroxina el 1º día de vida. No presenta complicaciones del neurodesarrollo/neurológicas.

**Tabla. Manejo intraútero del bocio fetal hipotiroideo**

	Edad gestacional							
	24	25	26	27	28	29	30	31
Diámetro tiroideo (cm²)	2.3	3	2.6	2.5	2.1	3.1	1.9	2.6
Frecuencia cardiaca	150	145	140	150	150	155	160	
Dosis L-Tiroxina intraamniótica, ug		200		400		600		550+50*
TSH amnion, mUI/L		8.5		3.4		0.8		0.4
FT4 amnion, ng/dL		1.14		2.2		2		1.3
TSH cord, mUI/L	966							1.2
FT4 cord, ng/dL	0.46							1.7
T3 cord, ng/mL	0.09							

\*intramuscular

**Discusión:**

Actualmente no existe una pauta consensuada para el tratamiento del bocio fetal. Identificar la mutación prenatalmente, en este caso un defecto total de la organificación del yodo, nos ha ayudado a diseñar un esquema terapéutico adecuado. Además de minimizar el riesgo de asfixia durante el parto, un tratamiento intraútero puede prevenir las alteraciones cognitivas derivadas del hipotiroidismo cerebral fetal, que no son evitables con el tratamiento neonatal precoz del hipotiroidismo congénito. El éxito de la intervención se refleja en la función tiroidea completamente normal del neonato al nacimiento, lo que sugiere una correcta dosificación y vías combinadas de administración de nuestro régimen.



## PÓSTERES EXPUESTOS

40 Congreso de la Sociedad Española  
de Endocrinología Pediátrica

Bilbao, 16 - 18 de mayo de 2018

## Pósteres

## P1/d2d3-009 Diabetes

ANÁLISIS DEL COSTE DE LA DETECCIÓN DEL  
ANTÍGENO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD DE RIESGO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN  
PACIENTES CON PATOLOGÍA ENDOCRINA AUTOINMUNEP. Pérez Segura, I. Aragón Gómez, F. J. Mejorado  
Molano, T. Gavela Pérez, L. Soriano Guillén

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

## Introducción:

El despistaje periódico de enfermedad celíaca (EC) se recomienda en pacientes con enfermedades autoinmunes endocrinológicas como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y enfermedad de Graves (EG).

El estudio genético de HLA DQ2/DQ8 es útil en el cribado de EC dado su elevado valor predictivo negativo (99%). Por ello, algunos expertos aconsejan la implementación de este estudio en ciertas patologías inmunes para la detección de EC evitando la cuantificación periódica de anticuerpos antitransglutaminasa IgA en caso de resultar negativo.

## Objetivo:

Análisis de coste y potencial beneficio sanitario de realizar cribado de EC mediante el estudio de HLA DQ2/DQ8 en DM1 y EG.

## Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo que analiza las historias clínicas de pacientes pediátricos con DM1 y EG de nuestro hospital.

Criterios de inclusión: a) DM1: criterios de la Asociación de Diabetes Americana junto con la presen-

cia de anticuerpos ICA y/o anti-GAD y/o anti-IA-2; b) EG: hipertiroidismo clínico y bioquímico con anticuerpos TSI positivos; c) estudio HLA DQ2/DQ8 realizado.

Criterios de exclusión: pacientes con EC.

## Variables a recoger:

- Estudio genético HLA DQ2/DQ8 (55 €/paciente).
- Determinación de IgA y anticuerpos antitransglutaminasa IgA (2,4 €/paciente).

Los datos fueron analizados mediante paquete estadístico SPSS versión 21.0.

## Resultados:

EG: 6 pacientes con una edad media de 15,5 +/- 2,3 años. El estudio genético fue positivo en el 83,3%.

DM tipo 1: 43 pacientes con una edad media de 11,4 +/- 4,1 años. El análisis resultó positivo en un 93% (HLADQ2 79,1% y para DQ8 23%).

El coste del test en la población con DM1 fue de 2.365€. Únicamente un 7% de los pacientes se beneficiarían de no realizar serología anual. Asumiendo una expectativa de vida en ellos de 80 años, necesitaríamos invertir 2.365€ para un supuesto ahorro de 489€ entre los pacientes negativos de nuestro estudio.

## Conclusiones:

En nuestra muestra, debido a la alta frecuencia de positividad del estudio genético, no parece económicamente rentable implementar el estudio HLA DQ2/DQ8 como método de cribado de EC. Por otra parte, el resultado negativo no evita nuevas extracciones necesarias en su seguimiento y el resultado positivo podría repercutir psicológicamente a estos pacientes y sus familiares.



**P1/d2d3-010 Diabetes****VALORACIÓN DE INSULINA DEGLUDEC EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

E. Gil Poch<sup>1</sup>, F.J. Arroyo Díez<sup>2</sup>, L. Galán Bueno<sup>3</sup>, M. Nuñez Estévez<sup>2</sup>, E. Galán Gómez<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Quirón Salud Badajoz. <sup>(2)</sup>Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Badajoz. <sup>(3)</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de Aranda de Duero. <sup>(4)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil de Badajoz

**Introducción:**

La hipoglucemia continúa siendo una de las principales barreras en el manejo y control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). En los últimos años surgen nuevas insulinas de acción lenta, como la insulina Degludec, que gracias a su biodisponibilidad y perfil de acción mas prolongado, consigue una mayor estabilidad glucémica disminuyendo la tendencia a hipoglucemias.

**Objetivo:**

Estudiar el efecto del cambio a insulina Degludec en pacientes pediátricos con DM1 con difícil control metabólico por amplia variabilidad glucémica.

**Material y método:**

Estudio observacional retrospectivo en pacientes en tratamiento con MDI/ISCI en los que se lleva a cabo cambio de su tratamiento habitual por Degludec, analizando, en cada paciente, previo al cambio y a las 12 semanas, valoración del perfil glucémico de 7 días, mediante CGMS ciego (IPro2®) con las siguientes variables: HbA1c, dosis total de insulina, relación basal/bolo, glucemia media y SD, glucemia media en ayunas, tiempo en rango glucémico (70-180 mg/dl), tiempo en hipoglucemia, tiempo en hiperglucemia e hipoglucemias totales. Análisis estadístico mediante T-Student para muestras emparejadas.

**Resultado:**

22 pacientes (11 niños), edad 14,5 años (8.2-19.2) con un tiempo medio de evolución de su diabetes de 6.8 años. Insulina basal previa: 19 glargina/2 detemir, y un paciente en tratamiento previo con ISCI. Motivo del cambio: hipoglucemias frecuentes (9), variabilidad (4) e hipoglucemias nocturnas (9).

HbA1c inicial 7.21 ±0.8%, desciende a las 12 semanas ( $\Delta$ HbA1c -0.04%). Se reduce la dosis total diaria en 12 pacientes, a expensas de insulina basal.

El tiempo total en hipoglucemia se reduce de manera significativa (11.9% vs 8%, p=0.027), así como el número total del hipoglucemias (11 vs 7.5, p=0.027).

En el subgrupo en que se realiza el cambio por hipoglucemias (n=18) hay un aumento de la glucemia media (136.9 mg/dl vs 153.6 mg/dl, p=0.04) y en los pacientes con hipoglucemias nocturnas (n=9) se observa además un aumento de la glucemia media en ayunas (123.1 mg/dl vs 154.8 mg/dl, p=0.01), sin aumentar de manera significativa el tiempo total en hiperglucemia.

**Conclusiones:**

La insulina degludec muestra ser una alternativa eficaz en pacientes con DM1 que presentan un difícil control metabólico por hipoglucemias.

**P1/d2d3-011 Diabetes****DIABETES MONOGENICA TIPO 5. REVISIÓN DE 7 CASOS**

R.M. Pacheco González<sup>1</sup>, E. Mogas Viñals<sup>2</sup>, A. Campos Martorell<sup>2</sup>, L. Castaño González<sup>3</sup>, D. Yeste Fernández<sup>2</sup>, M. Clemente León<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Consorci Sanitari del Maresme. <sup>(2)</sup>Hospital Vall Hebrón. Barcelona. <sup>(3)</sup>Hospital de Cruces. Baracaldo

**Introducción:**

La diabetes monogénica tipo 5 es una enfermedad autosómica dominante producida por la mutación del gen HNF1beta. Éste se expresa fundamentalmente en riñón y páncreas, por lo que la clínica se caracteriza por anomalías renales y diabetes.

**Objetivos:**

Revisar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes monogénica tipo 5 en seguimiento en la unidad de endocrinología de un hospital terciario.

**Material y métodos:**

Se revisó la historia clínica de 7 pacientes pediátricos diagnosticados de diabetes monogénica tipo 5 con confirmación genética.

**Resultados:**

En los pacientes se detectó la mutación del gen HNF1beta entre los 14 y los 18 años de edad. El estudio de los familiares de primer grado fue normal en todos los casos.

Como antecedentes prenatales destacaba el retraso del crecimiento intrauterino en 6 de 7 pacientes, y 2 presentaban alteración renal ecográfica. En relación a la clínica inicial ésta fue muy variada: 3 presentaban alteraciones renales, 2 transaminitis y otros 2 hiperglucemias; si bien, uno sólo presentaba hiperglucemias aisladas, el otro fue un debut diabético sin cetosis.

6 pacientes al inicio de la clínica presentaban ya alteración de la morfología renal, salvo uno. No obs-

	Sexo	Edad al diagnóstico genético (años)	Alteración genética	Antecedentes perinatales	Antecedentes familiares	Clinica inicial (edad en años)	HbA1c inicial (%)	Edad al diagnóstico de diabetes (años)	Afectación renal estructural	Afectación renal funcional	Patologías asociadas	Tratamiento actual
1	H	13	Deleción del gen en heterocigosis	RCIU Eco 3rT: poliquistosis renal	-Abuelo materno DM2	Anomalías renales (1)	6.7	13	Pequeños quistes subcorticales bilateral	No	No	Insulina
2	H	15	Deleción total del gen en heterocigosis	RCIU	-Abuela materna DM2	Debut diabético (15)	14	15	Ambos riñones disminuidos de tamaño. Pequeños quistes a nivel subcortical y cortico-medular bilateral	No	Transaminitis	Insulina
3	H	18	Deleción total del gen en heterocigosis	RCIU	-Padre hipercolesterolemia -Abuelo materno DM2	Transaminitis (5)	5.8	20	Ambos riñones disminuidos de tamaño. Riñón izquierdo con múltiples imágenes quísticas medulares	No	Hipertigliceridemia	Insulina
4	M	13	Mutación en exón 2: c 513> C p. Trip171cys	RCIU	-Abuelo materno DM2	Hiperglucemia Proteinuria (13)	6.5	No diabetes	Ecografía inicial normal → Eco a los 17a: pequeños quistes corticales y subcorticales	IRC grado II-III	Hiperuricemia	Observación
5	M	2	Deleción del gen en heterocigosis	Sin interés	-Abuelo materno DM2	Anomalías renales (1)	6.2	17	Displasia renal glomerulopática bilateral	IRC → 2 trasplantes renales (2 y 8 años)	Insuficiencia pancreática exocrina	Insulina
6	H	16	Deleción total del gen en heterocigosis	RCIU	-Abuelo materno DM2	Transaminitis (8)	5.1	No diabetes	Pequeños quistes a nivel cortical bilateral	No	Hipomagnesemia	Observación
7	H	14	Deleción total del gen en heterocigosis	RCIU Eco 3rT: riñón multiquístico-displásico izq	Sin interés	Anomalías renales (1)	No realizada	No diabetes	Riñón derecho único sin hipertrofia compensadora. Ligera hiperecogenicidad difusa	IRC grado II	Retraso del crecimiento, Transaminitis, Hipomagnesemia	Observación

tante, durante su evolución en él también se objetivaron quistes corticales. 3 de ellos desarrollaron insuficiencia renal crónica, conllevando al trasplante renal en 1. Ninguna mujer presentaba anomalías mullerianas.

Durante el transcurso de la enfermedad aparecieron: insuficiencia pancreática (1 paciente), hiperuricemia (1 paciente), hipomagnesemia (2 pacientes), hipertigliceridemia (1 paciente) o transaminitis (2 pacientes).

4 pacientes cumplieron criterios diagnósticos de diabetes por lo que se trataron con insulina. Ninguno de los pacientes presentó anticuerpos positivos para diabetes.

(Ver tabla anexa).

#### Conclusión:

La diabetes monogénica tipo 5 supone un reto diagnóstico al inicio de la enfermedad dada su gran variabilidad fenotípica.

En todo paciente con hiperglucemia, anticuerpos negativos, antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y con anomalías renales (estructurales o funcionales) debe considerarse el estudio del gen HNF1beta.

Existe una disfunción progresiva de la célula beta, pero no todos los pacientes requieren tratamiento con insulina de inicio.

#### P1/d2d3-012 Diabetes

#### CONTROL GLUCÉMICO NOCTURNO EN PACIENTES PREESCOLARES TRATADOS CON MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA (MDI)

R. Gastón Téllez, M.E. Álvaro Toquero, C. de Mingo Alemany, P. Ortí Martínez, S. León Cariñena, F. Moreno Macián

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

#### Introducción:

El fenómeno antialba está descrito en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (MD1), especialmente en menores de 6 años. Los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial están permitiendo caracterizar con mayor precisión este fenómeno.

#### Material y métodos:

Estudio descriptivo de paciente con DM1 y edad comprendida entre 0 y 6 años, portadores de dispositivo flash de monitorización continua de glucosa intersticial y tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI), seguidos en consultas externas de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario. El objetivo ha sido comparar el control glucémico nocturno con las diferentes insulinas basales. Se han exportado los datos de glucosa intersticial (GI) del periodo comprendido entre las 0 y las 8 horas de 30 días; los datos se han analizado con SPSS. Las variables cuantitativas continuas normales (KS >0.5) se describen con media y desviación estándar, y las no normales con mediana y cuartiles. Se ha empleado el coeficiente de variación (CV) como medida de la variabilidad glucémica en las variables normales. Consideramos elevada variabilidad cuando el CV es superior al 40%. Consideramos buen control nocturno valores de glucosa intersticial nocturna (GIN) de 80-160 mg/dl.

#### Resultados:

Muestra de 11 pacientes (5 varones y 6 mujeres). Tres siguen tratamiento con detemir, cinco con glargina y tres con degludec. Se adjuntan resultados en tabla anexa.

#### Discusión:

En nuestra muestra, los pacientes tratados con detemir y glargina presentan mayor variabilidad glucémica en comparación con los pacientes tratados con degludec. Asimismo, se ha objetivado un mejor control del fenómeno del antialba, típico

de este grupo etario, en los pacientes tratados con glargina, con un descenso menor de los valores de glucemia a partir de la segunda mitad de la madrugada respecto a los pacientes tratados con detemir y degludec. Los pacientes tratados con detemir permanecen con GIN > 160 mg/dL un mayor número de horas.

Insulina	Horas nocturnas con media o mediana de GIN >160 (h/noche)	CV > 40 % (h/noche)	CV medio nocturno (%)	Descenso glucemia segunda parte de la madrugada (%)	HbA1c %
Detemir1	6	4	40,39	31,1	7,3
Detemir2	8	7	41,26	10	7
Detemir3	5	8	46,15 (*)	50,6	-
Glargina1	7	0	30,52	9,3	7
Glargina2	6	1	31,78	16,2	7,4
Glargina3	8	9	44,97	9	7,2
Glargina4	0	5	41,98 (*)	11,9	5,8
Glargina5	4	6	42,95 (*)	12	6,4
Degludec1	6	0	31,61	23,8	7,4
Degludec2	5	6	39,13	23,2	7
Degludec3	3	3	38,76	7,9	6,7

\* Pacientes con distribución no normal en alguna de las horas del periodo nocturno (se indica entre paréntesis el número de horas). Dichas horas no se tienen en cuenta en el CV expresado pero indican mayor variabilidad.

Sería interesante realizar un estudio con una mayor muestra con intención de evaluar qué variables se relacionan con el control glucémico nocturno y la variabilidad glucémica, dado que la insulina basal no es, probablemente, el único factor implicado.

### P1/d2d3-013 Diabetes

#### INGRESOS POR DESCOMPENSACIONES CETÓICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1. ANÁLISIS DE 178 EPISODIOS DURANTE EL PERÍODO 2010-2017 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Suárez Ortega, R. Cardona Hernández

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Diabetes. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

#### Introducción:

Las descompensaciones agudas suponen una amenaza para la vida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 (DM1). La cetoacidosis diabética (CAD) constituye la principal causa de muerte en población pediátrica afecta de DM1 y de acuerdo a lo reportado por el registro DPV, su incidencia se ha mantenido constante a lo largo de las últimas décadas a pesar de los avances en el tratamiento. La identificación de factores predictores válidos supone una oportunidad para identificar grupos de riesgo y contribuir a su prevención.

#### Sujetos y métodos:

Estudio retrospectivo en el que se analizaron las características demográficas, clínicas y analíticas de todos los ingresos de pacientes previamente diagnosticados de DM1 con descompensaciones (codificación de cetosis o CAD) en un hospital de tercer nivel durante el periodo 01/01/2010 a 31/12/2017.

#### Resultados:

Se identificaron 178 episodios de ingreso por descompensación: 27 cetosis; 46 CAD leve; 59 CAD moderada; 46 CAD grave (tabla). La incidencia de CAD fue 2.85/100 pacientes-año observándose una tendencia oscilante durante todo el periodo analizado. En los episodios de descompensación identificados la edad media era 13.04±/-4.04 años; sexo (38% /62%); tiempo evolución DM1 5.04±/-3.40 años; HbA1c previa 9.10±/-1.97%; 21.2% origen inmigrante; 82% MDI vs 18% ISCI; tiempo de estancia hospitalaria 1.68±/-1.19 días; 15.7% ingreso en UCIP. 34.3% reportaron omisión de dosis de insulina, 20.8% cursaron con enfermedad intercurrente, 10.8% refirieron problemas con el set de infusión de la bomba y en 34.1% no se identificaron posibles factores predisponentes. En los sujetos con CAD grave se constató un mayor tiempo entre la última visita realizada y la descompensación (grave 4.33±/-5.54 meses; moderada 3.41±/-4.94 meses; leve 2.44±/-3.02 meses) y mayor tasa de seguimiento en psiquiatría y trabajo social.

	CETOSIS (n=27)	LEVE (n=46)	MODERADA (n=59)	GRAVE (n=46)
Edad (años)	10.10±5.18	12.56±3.94	13.52±3.65	14.56±2.80
Sexo (% femenino)	48.1	65.2	62.7	63.0
Tiempo evolución (años)	2.91±3.18	6.35±3.17	5.01±3.36	5.44±3.55
HbA1c previa (%)	8.90±2.20	9.10±2.01	8.80±1.94	9.45±1.86
Nativos (%)	85.2	80.4	83.1	73.9
Tratamiento (%MDI)	70.4	67.4	89.8	93.5
Tiempo desde última visita (meses)	2.32±2.70	2.44±3.02	3.41±4.94	4.33±5.54
Tiempo estancia total (días)	1.70±1.35	1.17±1.08	1.45±0.95	2.45±1.14
Requerimiento UCIP (%)	0	0	1.7	58.7
pH	-	7.24±0.04 (7.13-7.43)	7.17±0.05 (7.08-7.44)	7.01±0.08 (6.77-7.13)
Bicarbonato (mmol/l)	-	13.22±2.05	9.81±1.85	5.92±2.02
EB	-	-13.13±2.53	-16.56±3.88	-22.32±5.43
Seguimiento por Psiquiatría (%)	33.3	21.7	23.7	50
Seguimiento por Trabajo Social (%)	14.8	17.4	18.6	34.8

#### Conclusiones:

La frecuencia de ingresos por CAD en un hospital terciario se mantiene constante a lo largo de los años, aunque por debajo de las cifras reportadas en el registro DPV. Los sujetos de nuestra cohorte presentaban en promedio edad cercana a la adolescencia, predominancia del sexo femenino y HbA1c previa elevada (>9%). La identificación de sujetos en riesgo para presentar CAD puede orientar al desarrollo de protocolos de seguimiento específicos dirigidos a estos pacientes.

### P1/d2d3-014 Diabetes

#### GRADO DE CONTROL METABÓLICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

S.M. Barbed Ferrández<sup>1</sup>, G.M. Lou Francés<sup>1</sup>, E. Civitani Monzón<sup>1</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>1</sup>, G. Larramona Ballarín<sup>2</sup>, T. Montaner Gutiérrez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(2)</sup>Universidad de Zaragoza. Zaragoza

#### Introducción:

Existen múltiples evidencias que constatan que un adecuado control metabólico en etapas precoces

VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Sexo	Masculino: 56,7% Femenino: 43,3%		Edad actual	Media: 11,20 años DE: 4,24 Rango: 1-19 (18)
Edad al debut	Media: 6,73 años DE: 3,88 Rango: 0-15 (15)		Años de evolución	Media: 4,43 DE: 3,43 Rango: 0-15 (15)
VARIABLES DE CONTROL METABÓLICO				
IMC	Media: 0,04 DE (Masculino: 0,08 DE; Femenino -0,00 DE)		Complicaciones	No presenta: 85,8% Presenta: 14,2% (microalbuminuria)
Glucemia	Media: 165,48 DE: 21,46 Rango: 115-235,50 (120,5)		Ingresos	Descompensación: 6,9% Mal control metabólico-Reeducación: 6% Enfermedad intercurrente: 2,6%
HbA1c (Objetivo < 7,5%)	Media: 7,36% DE: 0,90 Rango: 5,25-10,37 (5,12)	Edad actual	% dentro de objetivo	No: 75,4% Si: 24,6%  Patología Autoinmune: 11,6%  → 17,6% de las mujeres; 7,5% de los hombres) → 14,1% de los mayores de 10 años; 12,2% de los que tienen entre 6-10 años → 20% de los de > de 10 años de evolución  -Celiacía: 5,9% -Tiroiditis Autoinmune: 5,9%  Hipercolesterolemia: 4,2% Pubertad precoz: 2,5% Otros: 6,3%
		1-5 años	53,8%	
		6-10 años	70,73%	
		> 10 años	55,38%	
Insulina (U/kg)	Media: 0,74 U/kg DE: 0,24 Rango: 0,14-1,52 (1,38)		Patología concomitante	
Nº de bolus	Media: 4,90 DE: 1,49			
Coeficiente de variación	Media: 41,44% DE: 6,29 Rango: 25,52-58,51 (32,99)	Excelente 8,2% Bueno 12,3% Aceptable 21,9% Pobre 57,5%		
Nº hipoglucemias	Hipoglucemias leves: < 3 en 2 semanas: 27,1% 3-5 en 2 semanas: 38,3% >5 en 2 semanas: 34,6% Hipoglucemias graves: 1 episodio desde debut: 8,8% >1 episodio desde debut: 1,8%		Nº de glucemias al día	> 6 glucemias al día: 86,6% 3-6 glucemias al día: 11,6% < 3 glucemias al día: 1,8%
TRATAMIENTO				
Tipo de tratamiento	MDI: 70,8% ISCI: 29,2%		Uso de calculador de bolus	Si: 57,8% No: 42,2%

de la enfermedad en pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1 (DM-I), reduce significativamente el riesgo de complicaciones a largo plazo.

#### Objetivos/material y métodos:

Estimar el control metabólico en niños y adolescentes con DM-I, y relacionarlo con edad actual y los años de evolución de la enfermedad.

Determinar si la edad al diagnóstico, sexo y/o presencia de patología autoinmune concomitante influyen en el control metabólico, y si este se relaciona con mayor necesidad de ingresos.

Estudio retrospectivo de pacientes pediátricos con DM-I, diagnosticados en los últimos 15 años en nuestra unidad. Tras consentimiento informado de los padres, responden voluntariamente a una encuesta y permiten el acceso a las historias de los pacientes, procesándose los resultados en una base de datos SPSS versión-24.

Se agrupan los pacientes en años de evolución (<1; 1-5; 6-10; >10) y en grupos de edad y se recogen datos correspondientes a variables demográficas, antropométricas y de control metabólico.

#### Resultados:

Obtenemos resultado de 120 pacientes, implicando una tasa de respuesta del 80%. Los resultados descriptivos se exponen en la Tabla-I.

Los pacientes con más de 10 años de evolución presentan peor control metabólico (HbA1C Vs HbA1C p) respecto a los de menor duración de la enfermedad. La edad menor de 10 años y la realización de más de 6 glucemias diarias se asocian significativamente a un mejor control glucémico.

Las mujeres precisan mayor dosis en UI/kg de insulina de forma significativa.

Se encuentra relación entre la necesidad de ingresos hospitalarios y peor control metabólico.

No encontramos relación significativa entre control metabólico y patología autoinmune concomitante, presencia de complicaciones crónicas o hipoglucemias.

#### Conclusiones:

-El nivel de HbA1c media de nuestros pacientes más jóvenes (< de 10 años) se encuentra dentro del objetivo recomendado por la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente.

-Es necesario incrementar los esfuerzos terapéuticos, especialmente en adolescentes enfatizando la importancia de un adecuado control como medio de prevención de futuras complicaciones.

-La coexistencia de otras enfermedades autoinmunes no implica en nuestros pacientes un peor control de su enfermedad.

#### P1/d2d3-015 Diabetes

#### ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD GLUCEMICA Y PARÁMETROS PROINFLAMATORIOS Y PRO-TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

E.N. Rodilla Rojo, S. Sánchez Moreno, L. Gómez Recio, A. Parra Rodríguez, M.M. Martín Alonso, P. Prieto Matos

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

#### Introducción:

Entendemos por variabilidad glucémica las fluctua-



ciones agudas de la glucemia en el paciente diabético. Cada vez existen más estudios que ponen en evidencia la importancia de la misma a la hora del desarrollo de complicaciones a largo plazo. La contribución de la variabilidad glucémica en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares y sus vías fisiopatológicas es un área de estudio en la actualidad.

#### *Objetivo:*

Evaluar la correlación entre medidas de variabilidad glucémica (desviación estándar y coeficiente de variación) y la glucemia media con parámetros proinflamatorios y protrombóticos.

#### *Material y métodos:*

Estudio observacional, retrospectivo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 con ISCI. Como medidas de variabilidad glucémica se han propuesto la desviación estándar (DS) y el coeficiente de variación (CV), recogidas de un periodo de 2 semanas en el mes previo a la realización del control analítico. Se incluyen como parámetros proinflamatorios y protrombóticos: factor de necrosis tumoral, IL6, PCR ultrasensible, factores de coagulación, PAI, índice proteína/creatinina en orina, neutrófilos, plaquetas, leucocitos y transferrina. El análisis se realizó mediante el SPSS 21 considerando significación estadística una  $p < 0,05$ .

#### *Resultados:*

Se recogen un total de 10 pacientes, siendo el 70% mujeres con un tiempo de evolución de la enfermedad de 4,5  $\pm$  4,05 años. Los niveles de HbA1c se correlacionaron con la glucemia media ( $r=0,86$ ;  $p<0,01$ ), la DS ( $r=0,83$ ;  $p<0,01$ ) y el CV ( $r=0,67$ ;  $p=0,03$ ). Asimismo se observa correlación estadísticamente significativa de los neutrófilos y la glucemia media ( $r=0,73$ ;  $p=0,016$ ), la DS ( $r=0,80$ ;  $p<0,01$ ) y el CV ( $r=0,68$ ;  $p=0,03$ ). El resto de parámetros estudiados no demostró correlación con ninguna de las medidas de variabilidad glucémica.

#### *Conclusiones:*

Existe correlación entre la HbA1c y las medidas de variabilidad glucémica así como con la glucemia media. Entre los parámetros proinflamatorios y protrombóticos analizados, existe correlación entre los neutrófilos y la glucemia media, la DS y el CV, sin encontrar correlación con el resto de parámetros estudiados. Se precisa ampliar la muestra y nuevos estudios para evaluar cómo influye la variabilidad glucémica en las complicaciones a largo plazo.

#### **P1/d2d3-016 Diabetes**

#### **EVOLUCIÓN DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y SU INFLUENCIA EN EL CONTROL METABÓLICO DETERMINADO POR LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

L. Gómez Recio, E.N. Rodilla Rojo, D. García Iglesias, B. Puertas Martínez, M.M. Martín Alonso, P. Prieto Matos

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

#### *Introducción:*

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) en la diabetes mellitus tipo 1 continúa siendo el parámetro de referencia para la valoración y monitorización del control glucémico en estos pacientes ya que proporciona una medición integrada de la exposición a la glucosa en los últimos 2-3 meses.

#### *Objetivo:*

Analizar las HbA1c de todos los pacientes que debutaron con DM1 desde el año 2000 y su relación con el tiempo de evolución y tipo de tratamiento (ISCI vs otros tipos de tratamiento).

#### *Material y métodos:*

Estudio observacional retrospectivo en el que se recogen todas las HbA1c realizadas en sangre de forma anual a los pacientes con DM1 que debutan desde el año 2000 al 2017. Análisis estadístico realizado mediante SPSS 23.0 considerando significación estadística una  $p < 0,05$ . Los datos se muestran como mediana [p25-p75].

#### *Resultados:*

Durante los años del estudio debutan con DM1 un total de 187 pacientes, recogiendo en su evolución un total de 796 determinaciones de HbA1c con una mediana de 7,8% [6,8-8,2]. En el año 2007 se inician los dos primeros tratamientos con ISCI incrementándose de forma significativa el porcentaje ( $p < 0,001$ ) hasta el 51% en el año 2017.

En relación al tipo de tratamiento, los niveles de HbA1c de pacientes en tratamiento con MDI ( $n=510$ ) tenían una HbA1c de 8,0% [6,9-8,5] y los que estaban en tratamiento con ISCI ( $n=265$ ) tenían 7,4% [6,7-7,6] demostrándose diferencias significativas ( $p < 0,001$ ).

No se ha encontrado correlación entre la HbA1c y los años de evolución de la enfermedad ni con el año de determinación de la HbA1c.

#### *Conclusiones:*

Desde el año 2007 se ha incrementado el número de pacientes en tratamiento con ISCI hasta el 51%. Los niveles de HbA1 en los pacientes tratados con ISCI son significativamente mejores respecto a los tratados con MDI.



**P1/d2d3-017 Diabetes****¿SON HABITUALES LOS PACIENTES DIABÉTICOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS?**

A. Parra Rodríguez, L. Gómez Recio, E.N. Rodilla Rojo, D. García Iglesias, M. Martín Alonso, P. Prieto Matos

*Complejo Asistencial Universitario Salamanca. Salamanca*

**Introducción:**

La diabetes mellitus asocia múltiples comorbilidades. Además, estos pacientes no están exentos de otra patología, por lo que no es extraño que acudan a los Servicios de Urgencia. La existencia de complicaciones y/o descompensaciones precisa que todos los pediatras conozcan cómo tratar a estos pacientes en sus visitas a Urgencias.

**Objetivos:**

Evaluar la frecuencia de las visitas a urgencias de los pacientes diabéticos, cuántas estaban en relación con su enfermedad y si hay asociación entre estas últimas y el tipo de tratamiento y/o el control glucémico.

**Material y métodos:**

Estudio observacional retrospectivo en el que se recogieron datos de las visitas a urgencias en los últimos 5 años en nuestro hospital de los pacientes con diabetes en seguimiento en la consulta de Endocrinología infantil.

Se clasificaron según sexo, tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o múltiples dosis de insulina (MDI); cifra de hemoglobina glicosilada reciente y número de visitas, dividiéndolas según la relación o no con la diabetes. Las no relacionadas con la diabetes se dividieron en traumatismos, procesos febriles, cuadro de vómitos/diarrea y otros. Se analizaron los datos mediante SPSS v23.

**Resultados:**

De 117 pacientes recogidos, el 42% acudieron a urgencias, siendo el 59% mujeres, con una media de  $1 \pm 1,7$  DS visitas por paciente.

Del total de visitas, el 69% no tenía relación con su diabetes. De ellas, un 31% fueron por traumatismo, 16,5% por vómitos/diarrea y 19% por proceso febril. Del total de visitas, el 44.5% fueron de pacientes con ISCI y los restantes con MDI.

No existen diferencias significativas en el número de visitas relacionadas con su diabetes según tuvieran ISCI o MDI, aunque sí existe correlación significativa entre peores cifras de HbA1c y mayor número de estas consultas ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:**

En nuestro medio no es frecuente que los pacientes diabéticos acudan a los servicios de urgencias. Sin

embargo, los pacientes con mayor HbA1c y por lo tanto peor control glucémico acuden con mayor frecuencia a dichas consultas.

Aunque el motivo de consulta generalmente no se relaciona con su enfermedad, cualquier pediatra debe estar preparado para las urgencias diabetológicas habituales.

**P1/d2d3-018 Diabetes****ALTA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA POBLACIÓN INFANTIL INMIGRANTE DE ORIGEN MAGREBÍ. ANÁLISIS EVOLUTIVO DE LOS ÚLTIMOS 16 AÑOS**

E. Latorre Martínez<sup>1</sup>, I. Porcar Cardona<sup>2</sup>, A. Feliu Rovira<sup>2</sup>, J. Escribano Subías<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan. Reus, Tarragona. <sup>(2)</sup>Hospital Sant Joan. Reus, Tarragona

**Introducción:**

En las últimas décadas ha habido un aumento de la población inmigrante magrebí en nuestro país. El objetivo de este trabajo es describir la evolución de la incidencia de DM1 en esta población, comparándola con la autóctona y analizando si existen cambios de tendencia por grupos de edad en los últimos 16 años.

**Material y métodos:**

Se ha realizado un estudio descriptivo, recogiendo todos los debuts de DM1 de un área geográfica de 190.000 habitantes (39.000 menores de 19 años). Los datos se han obtenido de la Unidad de Endocrinología de referencia del área estudiada, y para el cálculo de las tasas de incidencia se ha accedido a los datos demográficos del Instituto de Estadística de la comunidad.

Se han calculado las tasas anuales de incidencia en menores de 19 años (casos por 100.000 habitantes/año) de los últimos 16 años y se han agrupado en 2 periodos de 8 años (2001-2008 y 2009-2016). Se han comparado las tasas de incidencia medias globales en los dos periodos, por grupos de edad (0-4 años y 5-18 años) y según el país de origen (autóctonos y magrebíes).

**Resultados:**

En el primer periodo (2001-2008) se observó una tasa de incidencia media global de 15.82. En el grupo autóctonos de 5-18 años: 15.62 vs magrebíes 5-18 años: 26.47. En autóctonos 0-4 años: 11.16 vs magrebíes 0-4 años: 180.41.

En el segundo periodo (2009-2016) la tasa de incidencia media global es 16.86. En el grupo autóctonos de 5-18 años: 13.67 vs magrebíes 5-18 años

20.35. En autóctonos 0-4 años: 9.54 vs magrebíes 0-4 años 181.92.

#### Conclusiones:

La tasa de incidencia total de DM1 se ha mantenido estable durante los últimos 16 años, tanto en el grupo de autóctonos como magrebíes. De los resultados destaca la muy alta incidencia en el grupo de magrebíes 0-4 años respecto al grupo de autóctonos 0-4 años, y que esta diferencia se mantiene estable entre el periodo 2001-2008 (180.3 vs 11.1) y el periodo 2009-2016 (181.9 vs 9.54).

Estos resultados sugieren la presencia de factores de riesgo que podrían estar incidiendo sobre esta población inmigrante en nuestro país.

#### P1/d2d3-019 Diabetes

##### ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

I.N. Germil Ares<sup>1</sup>, P. Cabanas Rodríguez<sup>2</sup>, L. Castro Feijoo<sup>2</sup>, B. Vázquez Mato<sup>2</sup>, T. Lois Bouzas<sup>2</sup>, J. Barreiro Conde<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela.

#### Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la edad pediátrica. En España se estima una incidencia de 15/100.000 menores de 15 años.

#### Objetivos:

Realizar un estudio epidemiológico de incidencia de DM1 en pacientes pediátricos de nuestra área sanitaria y definir sus características clínico-epidemiológicas.

#### Materiales y métodos:

Realizamos un estudio observacional prospectivo de pacientes pediátricos con DM1 de nuestra área sanitaria entre los años 2000-2018. Analizamos: edad, sexo, distribución del debut por año y mes, antecedentes familiares de autoinmunidad, clínica y duración previa al diagnóstico, presencia o no de cetoacidosis y autoinmunidad contra célula B-pancreática.

#### Resultados:

Se recogieron 223 pacientes menores de 15 años, siendo el 53,4% varones. La incidencia estimada en 2017 para nuestra área sanitaria es 22/100.000 menores de 15 años. No se observaron diferencias significativas en incidencia respecto a los diferentes lustros incluidos. Se diagnosticaron mayor número

de debuts en los meses de octubre-diciembre, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,024$ ) (Figura 1). Dividimos a nuestros pacientes en grupos etarios: 0-4 años (26,7%), 5-9 años (37,8%) y >10 años (35,5%), siendo la media de edad al diagnóstico de 8,024 años. El 70,2% tenían antecedentes familiares de patología autoinmune.



Se registró una media de 23,77 días de evolución clínica previo diagnóstico. Los síntomas más frecuentemente recogidos fueron: poliuria (92,2%), polidipsia (95,6%), pérdida de peso (68,2%) y enuresis (59,6%). Un 30,8% presentó cetoacidosis al ingreso. Se observa una mejoría en la incidencia de cetoacidosis al debut del 42,4% en el periodo 2000-2004 al 20,7% en 2010-2014 ( $p=0,019$ ).

Únicamente el 57,8% presentaron al menos 2 anticuerpos positivos frente a la célula B-pancreática.

#### Conclusiones:

1. En el último año la incidencia en nuestra área es superior a la media referida en la población española.
2. Se mantiene constante a lo largo del tiempo la edad media de debut de nuestros pacientes pediátricos y el tiempo de evolución previo al diagnóstico.
3. Se cuantifican un mayor número de diagnósticos en el último trimestre del año.
4. Se objetivó una disminución de la incidencia de cetoacidosis al debut de la DM1 en los últimos años.

#### P1/d2d3-020 Diabetes

##### INDICE DE MASA CORPORAL AL DEBUT DE LA DIABETES TIPO UNO: VEINTE AÑOS DE EVOLUCIÓN EN NUESTRA COMUNIDAD AUTÓNOMA

M.L. Bertholt Zuber<sup>1</sup>, M.C. Freijo Martín<sup>1</sup>, C. Naranjo González<sup>1</sup>, I. Palenzuela Revuelta<sup>1</sup>, M.C. Luzuriaga Tomás<sup>1</sup>, P. Muñoz Cacho<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, <sup>(2)</sup>Unidad Docente. Servicio Cántabro de Salud

#### Introducción:

En la población general se ha observado un aumento del sobrepeso y la obesidad, que podrían

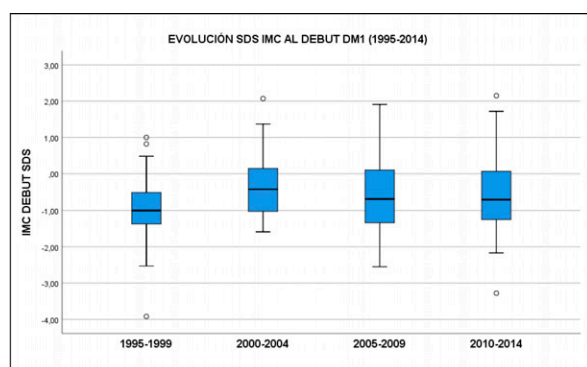
tener un papel en el inicio de la fase clínica de la diabetes tipo 1 (DM1).

#### Objetivo:

Analizar la evolución temporal del índice de masa corporal (IMC) al diagnóstico de la DM1 en nuestra comunidad autónoma

#### Población y Métodos:

estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes <15 años, diagnosticados entre el 01-01-1995 y el 31-12-2014. Variables: año de diagnóstico, edad, sexo, IMC al debut y al mes, diferencia entre ambas variables, evolución temporal. Análisis estadístico mediante SPSS 24 y regresión lineal de Joinpoint.



#### Resultados:

207 pacientes: 51% mujeres. Edad media al debut  $8,8 \pm 3,7$  años: 0-4 años 16%, 5-9 años 38%, 10-14 años 4%. Incidencia media anual 14,1 casos por 100.000 menores de 15 años (6 a 25,8/100.000), tendencia temporal ascendente del 2,08% ( $p > 0,05$ ). Incidencia media anual por grupos etarios: 6,8/100.000 en el grupo de 0 a 4 años, 16,4/100.000 en el grupo de 5 a 9 años y 18,6/100.000 en el grupo de 10 a 14 años. Aumento de la incidencia en el grupo de <5 años (porcentaje anual de cambio (APC) 24%), y en el de 5 a 9 (APC 1,6%). Discreto descenso en el grupo de 10 a 14 años (APC -1,2%). Media IMC al debut  $-0,58 \pm 0,36$  SDS: grupo de 0-4 años  $-0,67 \pm 1,13$  SDS, grupo 5-9 años  $-0,48 \pm 0,51$  SDS, grupo 10-14 años  $-0,42 \pm 0,46$  SDS. Se constató una diferencia media de  $0,56 \pm 1,32$  SDS entre el IMC al mes respecto al diagnóstico. Media IMC al mes del debut  $-0,11 \pm 0,52$  SDS: grupo de 0-4 años  $-0,15 \pm 0,93$  SDS, grupo 5-9 años  $-0,07 \pm 0,45$  SDS, grupo 10-14 años  $-0,10 \pm 0,49$  SDS. Se constató un discreto aumento del IMC al debut (0,07%) y al mes del diagnóstico (0,06%) a lo largo del período, sin significación estadística ( $p=0,24$  y  $p=0,30$ , respectivamente).

#### Conclusiones:

Se confirma un discreto aumento del IMC al diagnóstico de DM1 y al mes en los últimos veinte años en nuestra comunidad autónoma. Dicho aumento

coincide con el observado en la incidencia anual, sobre todo en el grupo de <5 años, aunque no se puede establecer una relación directa.

#### P1/d2d3-021 Diabetes

#### DIABETES MELLITUS TIPO IA: UNA RARA CAUSA DE HIPOGLUCEMIA

R. Molina Suárez, D. Becerra Alonso, J.P. González Díaz, M.M. García Saiz, E. González Carrillo

Hospital Universitario de Canarias. La Cuesta, La Laguna

#### Introducción:

Se han descrito diversas formas de daño hepático asociados al tratamiento con anticonceptivos orales como alteraciones de la función hepática, tumores, colestasis... Otra reacción adversa relacionada con el tratamiento anticonceptivo es la capacidad de provocar hiperglucemia.

Muchos fármacos presentan metabolización hepática, entre ellos, la insulina.

#### Caso clínico:

Mujer de 16 años diagnosticada de Diabetes tipo I a los 2 años y 11 meses de edad en tratamiento con insulina Aspart y Glargina con mal control metabólico crónico, que presenta hipoglucemias repetidas durante cuatro días, a pesar de suspender la insulino terapia y aumentar los aportes de hidratos de carbono, requiriendo administración de glucagón intramuscular en 3 ocasiones. Sin cuadro infeccioso ni otra sintomatología.

En tratamiento con levonorgestrel-etinilestradiol hace dos meses como anovulatorio, previamente desogestrel durante 1 año. Sin otros antecedentes de interés.

Antecedentes familiares: madre con diabetes mellitus tipo I y abuelos paternos con diabetes tipo II tratados con metformina.

Exploración física anodina. Peso: 58 kg (p50, 0,01 DE). Talla: 153 cm (p7, -1,53 DE). IMC: 24,78 % (p82, 0,94 DE).

Ante la sospecha de administración subrepticia de insulina, se ingresa para control y vigilancia. Continúa con hipoglucemias sin cetosis, a pesar de mantener suspendida la insulino terapia, con ingestas normales, requiriendo además aportes de glucosa endovenosa hasta 3 mg/kg/min.

Pruebas complementarias:

-HbA1C 12%, aumento de GOT 523 U/L, GPT 586 U/L, GGT 89 U/L, amilasa 139 U/L y lipasa 244 U/L, resto de bioquímica normal. Marcadores tumorales y serologías normales.

-Péptido C basal <0,1 ng/ml, insulina basal (tras 3 días sin insulino terapia) 59,2 mcU/ml, que disminuye a 9 mcU/ml al quinto día sin tratamiento.

-Ecografía de abdomen normal.

Tras suspender el tratamiento anticonceptivo, mejora la alteración hepático-pancreática, desapareciendo las hipoglucemias, reiniciando la insulino-terapia al quinto día.

La alteración hepática causada por levonorgestrel-estradiol dificultó el metabolismo de la insulino-terapia, con una semivida de eliminación estimada muy larga, superior a 28 horas.

#### *Conclusión:*

- Como sucedió en este caso, los anticonceptivos orales pueden interaccionar con otros medicamentos, alargando o disminuyendo la vida media de estos.

- La alteración de la función hepática provocada por etinilestradiol-levonorgestrel puede requerir la suspensión del tratamiento hasta la recuperación.

#### **P1/d2d3-022 Diabetes**

##### **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO CON LIRAGLUTIDE EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE ÄLSTROM**

*E. Lara Orejas, C. De Lamas Pérez, M.D. Rodríguez de Mesa, J.L. Ruibal Francisco*

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid*

El síndrome de Älstrom (SA) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la afectación progresiva de diferentes órganos. Con una prevalencia estimada de 1.4 casos por millón de habitantes, este síndrome está causado por una mutación en el gen ALMS1 (cromosoma 2p13). Los síntomas aparecen inicialmente en la infancia con gran variabilidad en la edad y la severidad de los mismos, lo que en ocasiones retrasa su diagnóstico. Es una enfermedad grave en la que se produce afectación neurosensorial con distrofia retiniana y sordera, obesidad infantil con insulinoresistencia grave y diabetes. El liraglutide es un análogo sintético de la molécula GLP1 obtenida por la adición del ácido graso palmítico a la cadena peptídica, mejora el perfil glucémico tanto pre y postprandial, con disminución de la HbA1c y produce pérdida de peso. Probado su uso en pacientes con diabetes tipo 2 desde el año 2009. El liraglutide ha demostrado su eficacia y seguridad en estudios recientes realizados en población adolescente y obesa

Presentamos el caso de un paciente de 14 años diagnosticado de Síndrome de Älstrom a los 10 años (mutación en el gen ALMS1, cambio nucleotídico c.2666C>G (pSer889\*) y delección c4252del (p.Arg1418Glyfs\*55). Desde el diagnóstico tiene obesidad progresiva con diabetes por insulinoresistencia grave pese a tratamiento combinado de

insulina glargina y metformina con empeoramiento del control metabólico con aumento de las necesidades de insulina. A los 14.1 años su peso es de 102.6 kg con un IMC de +3.91 DE, Tensión arterial sistólica: 149 mmHg (p>99, 3.35 DE) y diastólica: 87 mmHg (p97, 1.96 DE) y HbA1c 10.1% sin otras alteraciones analíticas. Sigue recomendación dietética con restricción de la ingesta de hidratos de carbono, escasa actividad física por su deficiencia visual, y tratamiento con insulina glargina 56 unidades (0.54U/kg), metformina y enalapril 20 mg al día. Se decide iniciar tratamiento con análogo de incretina (GLP-1), liraglutide durante 3 meses, durante los cuales se produce mejoría de los parámetros antropométricos con pérdida de peso, mejor control metabólico y disminución de las necesidades de insulina sin aparición de efectos secundarios.

#### **P1/d2d3-023 Diabetes**

##### **INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1 EN MENORES DE 14 AÑOS EN EL PRINCIPADO DE ANDORRA**

*M. Carranza Ferrer, E. Aisa Pardo, J. Estrada Fernandez, M. Medina Rams, E. Saba, E. Reinoso Zamora*

*Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Escaldes. Principado de Andorra*

#### *Introducción:*

La diabetes tipo 1 (Db1), por su frecuencia y su cronicidad, tiene una gran importancia sociosanitaria a nivel mundial. Los estudios epidemiológicos sirven para conocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y observar su evolución a lo largo tiempo.

El proyecto DIAMOND fue iniciado por la OMS en 1990 para estudiar la incidencia de Db1 en el mundo. Los resultados mostraron una enorme variabilidad geográfica, desde los 0,1 c/105 h-a en algunas regiones de China y Venezuela hasta los 40,9 c/105h-a en Finlandia y los 37,8 c/105 h-a en Cerdeña.

#### *Objetivos:*

Estudiar la epidemiología e incidencia de la diabetes tipo 1 en los niños hasta 14 años en el Principado de Andorra y compararla con los países del entorno.

#### *Material y metodología:*

Se han capturado los datos del único Hospital existente en el Principado, con una exhaustividad del 100%, durante el periodo de años comprendido entre 1998 y 2016, ambos inclusive. El diagnóstico de Db1 se estableció según los criterios vigentes en el año de diagnóstico (de la OMS y de la ADA). Los datos referentes a población total de niños hasta 14 años durante el periodo referido nos han sido pro-



porcionados desde el Departament d'Estadística del Govern d'Andorra.

El cálculo de la tasa de incidencia bruta se hizo utilizando la población de referencia recomendada por estudios internacionales multicéntricos (EURO-DIAB).

#### Resultados:

45 niños fueron diagnosticados de diabetes tipo 1 durante el periodo estudiado. La tasa de incidencia bruta durante el periodo estudiado fue de 22,7 casos por 100.000 habitantes y año.

#### Conclusiones:

La incidencia de diabetes tipo 1 en el Principado de Andorra en niños hasta 14 años pertenece al grupo de incidencia muy alta (>20 c/105h-a) según la clasificación del estudio DIAMOND. Esta incidencia es superior a la de los países vecinos y comparable a la estimada en otros países del norte de Europa (Noruega, Dinamarca o Inglaterra). No se observa un incremento de la tasa de incidencia en los últimos años.

#### P1/d2d3-024 Diabetes

#### NUEVA MUTACIÓN DE GLUCOQUINASA COMO POSIBLE CAUSA DE DIABETES MODY 2

M.E. Orós Milián<sup>1</sup>, A.J. Pérez Díaz<sup>2</sup>, C. García-Vao Bel<sup>2</sup>, M.E. Alonso Cristobo<sup>2</sup>, M.J. Rivero Martín<sup>3</sup>, C.M. Alfaro Iznola<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Pediatría. Hospital Universitario del Tajo. Madrid,

<sup>(2)</sup>Hospital Universitario del Tajo. Aranjuez, Madrid,

<sup>(3)</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid, <sup>(4)</sup>

Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid

La diabetes Mody constituye en nuestro medio la segunda forma más frecuente de diabetes tras la tipo 1 (DM1). El subtipo más frecuente en población pediátrica es el 2, consecuencia de una mutación

en heterocigosis en el gen glucoquinasa (GCK), "sensor" glucémico en las células beta. Produce una hiperglucemia leve no progresiva, por lo que fuera de la gestación no precisa tratamiento.

#### Caso clínico:

Niña de 7 años remitida por obesidad (IMC +2.41 DE).

Se solicita estudio analítico (tabla) donde destaca alteración de perfil lipídico y glucemia elevada en ayunas.

No presentaba antecedentes personales de interés. La madre refería desde su adolescencia hiperglucemia leve con intolerancia a hidratos de carbono sin progresión ni tratamiento, alteración que también manifestaba la abuela materna.

El perfil glucémico y la segregación familiar nos hicieron sospechar una diabetes Mody 2 por lo que se realizó estudio del gen GCK donde hallamos un cambio de T por C en el exón 5 c.554T>C, pLeu-185Pro en heterocigosis. A pesar de no estar descrita en la bases de datos se prevé que la variante sea probablemente dañina por Polyphen-2 con una puntuación de 1000, causa de enfermedad por Mutación Taster y dañina por SIFT.

La madre de la paciente presenta la misma variante génica y un perfil glucémico y lipídico similar aunque con c-LDL normal.

El hermano de la paciente, con glucemia alterada en ayunas e intolerancia a hidratos de carbono presenta la variante génica descrita pero perfil lipídico normal.

El estudio del gen GCK en el padre, sin alteración en perfil glucémico, era normal.

Nuestra paciente ha mantenido controles estables de HbA1C y ha normalizado su peso con consejos de alimentación y ejercicio, manteniendo la alteración del perfil lipídico.

		HbA1C (NGSP) (4.4-5.6%)	Glucosa Ayunas (60-100 mg/dl)	Insulina (3-25 µUI/ml)	Péptido C (0.81-3.85 ng/dl)	Colesterol total (0-200 mg/dl)	Colesterol LDL (0-130 mg/dl)	Sobrecarga oral de glucosa (basal/120 minutos)	Autoinmunidad páncreas	MUTACIÓN GCK c.554T>C p.Leu185Pro
CASO	Noviembre 2016	6.1	123	11.21		235	154	No completado	Negativo	Presente
	Diciembre 2016	6.1	114	3.49	0.73	227	149			
	Mayo 2017	6.1	115	7.10		230	148			
	Septiembre 2017	6.1	113	3.80		236	160	No completado		
	Enero 2018	6.1	123	4.80	0.60	243	157			
HERMANO	Junio 2017	6.5	109	3.39	0.55	175	91		Negativo	Presente
	Septiembre 2017	6.3								
	Noviembre 2017	6.3	125	2.20	0.57			123/180		
MADRE	Enero 2018	6.2	121	2.90	0.66	215	128	117/130	Negativo	Presente
ABUELA MATERNA	Enero 2018	6.2	107			200	100			Desconocido



**Comentarios:**

Dado el manejo conservador de este tipo de diabetes es importante realizar el diagnóstico diferencial con DM1.

Al tratarse de una nueva mutación será necesario demostrar su efecto in vitro para comprobar la patogenicidad, así como más estudios para conocer si existe relación entre la alteración del perfil lipídico y Mody 2, presente en la niña, madre y abuela pero no descrito hasta la actualidad.

**P1/d2d3-025 Diabetes****DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA DIABETES TIPO MODY 3 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

M.J. Romero Egea, M. Aiguabella Font, A. Escribano Muñoz, JM. Martos Tello, J. Pan Villalobos, LM. Algar Fernández

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia

**Introducción:**

La prevalencia de la DM MODY es del 2-5%, además de un 10% diagnosticados de DM tipo 1 que se estima que son realmente tipo MODY. La edad típica de inicio de la tipo 3 se sitúa postpuberal (en torno a los 15 años), habiéndose relacionado el tipo de mutación y la herencia materna de la misma con un inicio más precoz. El tratamiento de elección son las sulfonilureas.

**Objetivo y metodología:**

Presentación del caso de un paciente diagnosticado de diabetes MODY 3 y su manejo terapéutico.

Caso clínico: Paciente de 7 años remitido por glucemia alterada en ayunas (120-125mg/dL) de 5 años de evolución, realizadas en domicilio por polifagia y antecedentes familiares de DM. Asintomático a otros niveles, sin poliuria, polidipsia ni pérdida de peso. EF: normopeso (IMC P37, -0'34DE), sin acantosis nigricans ni otros hallazgos. Tanner I.

AF: madre DM tipo 2 desde los 28 años, en tratamiento con metformina e insulina. Ambos abuelos maternos y paternos y un tío materno afectados de DM tipo 2, todos en tratamiento con ADO, uno de ellos asociando insulina. Dos han presentado complicaciones microvasculares.

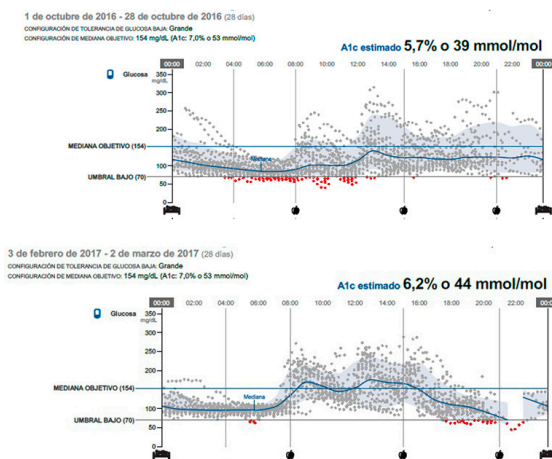
Exploraciones complementarias: glucemia 120mg/dL, HbA1c 7'9%, insulina 19.4uUI/ml, péptido C 1.4ng/ml. Anticuerpos: negativos. Orina: glucosuria, cetonuria negativa. HLA de bajo riesgo para DM tipo 1. Test de SOG: diabetes.

Con sospecha de diabetes monogénica solicitamos estudio genético con diagnóstico de DM MODY 3 (mutación en HNF-1 $\alpha$ , exón 3, presente también en la madre).

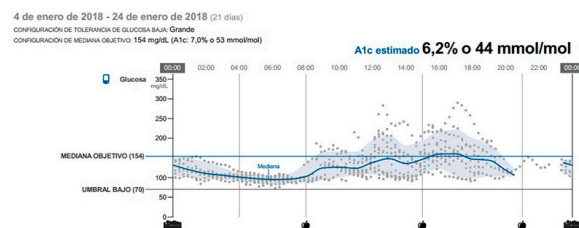
Precisa iniciar tratamiento con glibenclamida a los 8 años, debiendo reducir dosis y finalmente suspen-

der 3 meses después por hipoglucemias diarias nocturnas y matutinas. Se reinicia posteriormente en comida, persistiendo hipoglucemias vespertinas. Finalmente se cambia a gliclazida (fuera de ficha técnica) en comida, a dosis de 10 mg/día, con buen control glucémico posterior.

Descargas del medidor de glucosa intersticial durante el tratamiento con glibenclamida a dosis bajas, la primera cuando la tomaba en desayuno; la segunda cuando lo tomaba en comida:



Descarga del medidor de glucosa intersticial tras el cambio a gliclazida (administrado en comida):

**Conclusiones:**

Encontramos pocas referencias bibliográficas sobre el tratamiento con sulfonilureas en niños, siendo la glibenclamida la única aceptada en <18 años. Dada la escasa prevalencia de esta enfermedad en niños y la dificultad para realizar estudios sobre fármacos en población pediátrica, el reportar casos como el descrito puede ser útil para el manejo de otros pacientes con el mismo diagnóstico.

**P1/d2d3-026 Diabetes****HIPERGLUCEMIA PERSISTENTE EN NIÑOS: DIAGNÓSTICO FINAL A PROPÓSITO DE DOS CASOS**

L. Cánovas Sánchez<sup>1</sup>, M. de Toro Codes<sup>2</sup>, C. Ledro Carabaño<sup>1</sup>, D. García Molina<sup>1</sup>, M.M. Egea Gil<sup>1</sup>, A.R. Torres Torres<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén. <sup>(2)</sup>Hospital Materno-Infantil de Jaén

**Introducción:**

La hiperglucemia es un motivo de consulta relativa-

mente frecuente en Pediatría. Cuando no cumplen criterios de DM (Diabetes Mellitus) tipo 1, ni presentan datos clínicos o analíticos de DM2, en menores de 25 años se debe sospechar una MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

En nuestro medio y en niños la más común es la MODY2, subtipo más leve, con baja incidencia a largo plazo de complicaciones micro y macrovasculares, ocasionada por mutación del gen glucocinasa, manifestando AGA (alteración glucemia ayunas), por aumento del umbral para la secreción de insulina y ATG (alteración tolerancia glucosa), por disminución de glucógeno hepático y aumento de neoglucogénesis.

De 16 pacientes de la consulta de Diabetes de nuestro Hospital presentamos:

#### Caso 1:

Niño 9 años en seguimiento por hiperglucemia en contexto de cuadro de mareo, poliuria y polidipsia, sin otros síntomas. IMC-0.61DE. AF: Madre diabetes gestacional controlada con insulina, persistiendo posteriormente necesidad de una única dosis diaria de glargina. Perfil glucémico: hiperglucemias en ayunas (algunas >126mg/dl) y postprandiales (<173mg/dl). No cetonuria. SOG: 0 minutos 116mg/dl, 120 minutos 120mg/dl. HbA1C: 6.3%. Autoinmunidad DM1 negativa, niveles de insulina y péptido C normales. Sospecha de MODY2, confirmada mediante estudio genético del gen de la glucoquinasa mutación en heterocigosis exón 2, p.Tyr61\*,c.183C>A presentes en madre e hijo. Siguen tratamiento con dieta y ejercicio, la madre prefiere continuar con glargina.

#### Caso 2:

Niña de 9 años en contexto de estudio de cefalea se detecta AGA. Perfil glucémico: hiperglucemia en ayunas (algunas >126mg/dl). SOG: 0 minutos 113mg/dl, 120 minutos 159mg/dl. No cetonuria. HbA1C: 6.8%. Autoinmunidad DM1 negativa, péptido C e insulina normales. Se realiza glucemia en ayunas a familiares de 1º grado, encontrando en la madre AGA. Sospecha MODY2, confirmada mediante estudio genético del gen de la glucoquinasa mutación en heterocigosis exón 8, p.Arg308Trp,c.922<sup>a</sup>>T presentes en madre e hija. Siguen tratamiento con dieta y ejercicio.

#### Comentarios:

La obtención de un diagnóstico de certeza de MODY2 gracias al estudio de genética molecular, nos permite informar adecuadamente acerca de su tratamiento, consistente fundamentalmente en dieta y ejercicio, +/- sulfonilureas, evitándoles otros tratamientos crónicos cruentos, junto a la tranquilidad que aporta un pronóstico de bajo riesgo de complicaciones a largo plazo.

#### P1/d2d3-027 Diabetes

#### SÍNDROME DE WOLFRAM DE DIAGNOSTICO TEMPRANO

P. Terradez Marco<sup>1</sup>, M. Duran Terradez<sup>2</sup>, M. Sanchis Plasencia<sup>3</sup>, A. Plasencia Couchoud<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Casa de Salud-Servicio de Pediatría-Endocrino Infantil. Valencia, <sup>(2)</sup>Hospital de Vinaroz. Vinaroz, <sup>(3)</sup>Centro de Salud de Cheste. Cheste.

<sup>(4)</sup>Consulta privada de Endocrinología. Valencia

#### Introducción:

El Síndrome de Wolfram (SW; OMIM 222300), es una entidad compleja, de herencia autosómica recesiva, que presenta mutaciones en el gen WFS1 o CISD2.

La prevalencia en España es desconocida, en Reino Unido es de 1/770.000 habitantes. Existe consanguinidad en el 27% casos. El SW abarca diabetes mellitus (DM) (no autoinmune), diabetes insípida (DI), atrofia óptica y sordera (DIDMOAD). Asocia alteraciones del tracto urinario, SNC y atrofia gonadal.

Presentamos el caso de una niña de 3 años afecta de SW.

#### Materiales y métodos:

Caso clínico: Niña de 3 años, con padres sanos no consanguíneos, inicia DM insulín dependiente, sin cetoacidosis, con anticuerpos negativos.

Refieren poliuria, polidipsia y nicturia desde los 2 años, considerándola normal por su corta edad. Se constata ingesta y diuresis de 3 litros con osmolaridad plasmática aumentada y urinaria disminuida, RNM de la silla turca normal. Ante sospecha de SW, el estudio genético reveló mutación heterocigota en el gen WFS1, remitiendo a la paciente al grupo español de SW (Dra. Gema Esteban Bueno)

La DM está bien controlada, actualmente usa bomba de insulina. La DI se trata con desmopresina oral.

La audiometría de control con 6 años muestra hipoacusia neurosensorial bilateral de grado moderado.

Con estudio oftalmológico inicial normal y potenciales evocados visuales alterados a los 8 años, sin retinopatía diabética.

Presenta reflujo vesicoureteral bilateral grado 2.

El desarrollo neurológico, psicológico y escolar es normal.

#### Resultados:

El SW es una compleja entidad, la consanguinidad es frecuente, no así en nuestro caso.

Nuestra paciente presenta DM (no autoinmune) y atrofia óptica, ambos criterios mayores. Asocia DI, sordera neurosensorial, anomalías urinarias y mutación en el gen WFS, todos criterios menores.

El registro EURO-WABB (Proyecto Europeo para estudio del SW), refiere prevalencia del 87% en DM,

atrofia óptica 80%, sordera 48 % y anomalías urinarias 33%.

#### Conclusiones:

El SW se presenta en la infancia, con dificultad diagnóstica y terapéutica. El estudio genético confirma el diagnóstico.

En los pacientes con DM sin cetoacidosis ni anticuerpos positivos, es importante investigar si asocian síntomas de DI.

En caso de asociar DM y atrofia óptica, sin retinopatía diabética, sospechar DM de causa genética.

#### P1/d2d3-028 Diabetes

##### LIPOATROFIA ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA LISPRO CON BOMBA DE INFUSIÓN CONTINUA

R. García Rastrilla, M.J. Alcázar Villar, M.J. Rivero Martín, D. Montes Bentura

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

#### Introducción:

La lipoatrofia como complicación local de la administración de insulina se ha convertido en un efecto adverso muy infrecuente desde la introducción de la insulina recombinante humana. Son escasos los casos de lipoatrofia asociada a la administración de insulina lispro en pacientes tratados con bomba de insulina (ISCI).

El mecanismo de producción no está claro, pero parece existir una reacción inmunológica local frente a los cristales de insulina, con respuesta inflamatoria e hiperproducción local de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  por los macrófagos que impiden la diferenciación de los adipocitos.

La lipoatrofia supone, además de un problema estético, un mal control metabólico en relación con una absorción errática de la insulina.

#### Caso clínico:

Presentamos el caso de una adolescente de 12 años, con antecedente de enfermedad celiaca, que presentó a los 8 años debut de diabetes tipo 1 con cetoacidosis leve. Inicialmente en tratamiento con insulina lispro administrada a través del catéter colocado en abdomen, e insulina glargina con pluma, preferentemente en glúteos. Presenta regular control metabólico (HbA1c 8,1-8,6%) y lipodistrofia leve en las zonas de administración de insulina, con resolución tras cambio de lugar de administración. Al año y medio del debut se inicia tratamiento con ISCI con insulina lispro, colocación del catéter en glúteos y cambio del mismo cada 3 días. Tras dos años de tratamiento con ISCI presenta áreas de lipoatrofia moderadas en ambos glúteos (imagen 1) que ecográficamente se definen como regiones de



aumento de ecogenicidad del tejido subcutáneo y borramiento de la unión dermoepidérmica, compatible con paniculitis. Tras sustituir la insulina lispro por insulina aspart no ha presentado de momento nuevas lesiones de lipoatrofia, habiéndose atenuado levemente, las existentes tras no administrar insulina en esa zona.

#### Comentarios:

Aunque parece existir una base inmunológica local responsable de las lesiones el cambio frecuente del catéter y la rotación de las zonas de administración podrían evitar la lipoatrofia.

Se ha postulado el tratamiento con corticoides locales en caso de no mejoría de las lesiones tras dejar descansar la zona.

La determinación seriada de anticuerpos antiinsulina podría ser útil para predecir la aparición de estas lesiones.

#### P1/d2d3-029 Crecimiento

##### RECUPERACIÓN PONDOESTATURAL EN RECIEN NACIDOS DE MUY BAJO PESO (<1.500 GRAMOS)

T. Durá Travé, I. San Martín García, M. Urretavizcaya Martínez, L. Ahmed Mohamed, M. Chueca Guindulain, S. Berrade Zubiri

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

#### Introducción:

La evolución del catch-up en RNMBP no está bien establecida, existiendo datos muy contradictorios; y, además, la recuperación ponderal que estos pacientes experimentan de forma simultánea al catch-up apenas ha sido estudiada.

#### Objetivos/Material y métodos.

El objetivo consiste en realizar un estudio descriptivo antropométrico longitudinal en una cohorte de RNMBP (<1.500 g), analizándose las características de su recuperación pondoestatural.

Registro antropométrico retrospectivo desde el nacimiento hasta los 14 años de una cohorte de 170 RNMBP, de raza caucásica, nacidos entre 2001 y 2005 (se registraron 217 RNMBP, excluyéndose 47 casos por diferentes patologías). Fueron divididos en RNMPB-AEG (n=101) y RNMBP-PEG (n=69).

#### Resultados:

La EG era de  $30,5 \pm 3,1$  semanas. No existían diferencias significativas entre peso ( $1.182,1 \pm 228,5$  g) y talla ( $38,2 \pm 3,3$  cm) al nacer entre AEG y PEG. A los 2, 4 y 10 años de edad el 42,3%, 65,5% y 78,3%, respectivamente, alcanzaba un peso normal; y el 49,4%, 78,9% y 87,1%, respectivamente, una talla normal. El 86% que al año de edad tenían un peso normal a los 2 años alcanzaban una talla normal; el 98,6% que a los 2 años de edad tenían un peso normal a los 4 años alcanzaban una talla normal; y el 97,2% que a los 4 años de edad tenían un peso normal a los 10 años alcanzaban una talla normal. A los 2 y 4 años de edad no existían diferencias significativas en la recuperación ponderal/estatural entre AEG y PEG; pero a los 10 años de edad la recuperación ponderal (83,7% vs. 70,6%) y estatural (90,1% vs. 82,6%) era superior ( $p < 0,05$ ) en el grupo AEG.

#### Conclusiones:

Los RNMBP presentan una menor proporción y/o lentitud de catch-up respecto al RNT-PEG. A los 10 años edad el catch-up en RNMBP-AEG (90,1%) era similar al de los RNT-PEG a los 2 años de edad, y era significativamente superior al que presentaban los RNMBP-PEG (82,6%).

Prácticamente la totalidad de RNMBP con catch-up habían alcanzado un peso normal en controles previos. Es decir, la recuperación ponderal podría tener un papel determinante en el catch-up; siendo preceptivo un estricto control nutricional para conseguir su oportuna recuperación ponderal

#### P1/d2d3-030 Crecimiento

##### TALLA FINAL Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN UN GRUPO PEG TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

A.M. Ascaso Matamala, L. Trujillano Lidón, A. Calero Polanco, M. Llorente Cereza, G. Bueno Lozano

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

#### Introducción:

Aquellos niños pequeños para la edad gestacional (PEG) que no realizan crecimiento recuperador, está indicado el tratamiento con hormona de crecimiento (GH). Constituyen un grupo de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico en la edad adulta; por lo que es necesario evaluar una vez finalizado

el tratamiento y el crecimiento, repercusiones en las variables metabólicas y de composición corporal.

#### Material y métodos:

Se ha realizado un estudio descriptivo, retrospectivo. Se han estudiado 21 niños PEG que no han realizado crecimiento recuperador y tratados con GH. Hemos analizado las distintas variables metabólicas, antropométricas y de composición corporal a través de la realización de densitometría por absorción de rayos X (DEXA) y bioimpedanciometría, desde el inicio hasta el final de tratamiento, una vez llegados a talla final.

#### Resultados:

La edad media al inicio del tratamiento es de 9,9 (2,6) años, el 75% eran prepúberes. Se ha observado que, a menor edad ( $p = 0,000$ ), a menor perímetro de cintura ( $p=0,06$ ) al inicio de tratamiento y menor longitud al nacimiento ( $p=0,047$ ) existe mayor ganancia de talla final. Al final del tratamiento se observa un aumento de talla  $-2,60$  (0,45) vs.  $-1,57$  (0,66),  $p = 0,000$  y una disminución de peso  $(-0,79 \pm 0,95$  vs  $-0,98 \pm 0,64$ ;  $p = 0,002$ ) sin acompañarse de modificaciones en el IMC. Al final del tratamiento, el porcentaje de masa grasa es de 21,85% (8,9) y masa magra es de 77,94%  $\pm 8,81$ ; sin apreciarse diferencias significativas respecto al inicio del tratamiento, masa grasa 17,9% (6,83) vs. 21,85% (8,93);  $p = 0,155$ ; masa magra 84,94 % (5,85) vs. 77,94% (8,88);  $p = 0,128$ . El 50% de la muestra supera la talla diana. En talla final no se han observados alteraciones en el metabolismo lipídico ni en la resistencia insulínica.

#### Conclusión:

Tras finalizar tratamiento con GH, se observa ganancia de talla sin producirse modificaciones en el IMC ni en el porcentaje de masa grasa ni masa magra. No se han observado alteraciones significativas en los parámetros analíticos de riesgo cardiovascular. Tal y como se ha descrito anteriormente en la literatura se observa mayor ganancia de talla final a menor edad de inicio el tratamiento.

#### P1/d2d3-031 Crecimiento

##### INFLUENCIA DE LA PUBERTAD EN LA TALLA ADULTA DE NIÑOS PEG TRATADOS CON GH

P. Muñoz Martínez<sup>1</sup>, N. Buero Fernández<sup>2</sup>, A.M. García Miguel<sup>3</sup>, M. Álvarez Casano<sup>4</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>5</sup>, J.P. López Siguero<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, <sup>(2)</sup>Servicio de Pediatría del Hospital Puerta del Mar. Cádiz, <sup>(3)</sup>Servicio de Pediatría del Hospital Francisc de Borja. Gandía, <sup>(4)</sup>Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil. Málaga, <sup>(5)</sup>Unidad de Endocrinología pediátrica del Hospital Materno-Infantil. Málaga



**Introducción:**

Los estudios publicados sobre el crecimiento en pubertad de los pacientes PEG en tratamiento con hormona de crecimiento son escasos. Se ha descrito un adelanto y menor duración de la pubertad, por lo que puede ser necesario la optimización del tratamiento.

**Objetivos:**

Analizar la evolución de la talla durante la pubertad en los pacientes PEG tratados con GH. Evaluar la edad de inicio de pubertad y su relación con la talla adulta y diana.

**Material y métodos:**

Estudio analítico retrospectivo. Se analizaron 94 pacientes PEG que han recibido tratamiento con GH desde 2005 hasta la actualidad. La variable principal analizada fue la talla adulta. Los datos, no censurados, fueron recogidos y analizados con el programa SPSS 22.

**Resultados:**

Desde 2005, 94 pacientes PEG iniciaron tratamiento con GH, 55 hombres, con una edad mediana de 5.4 años (rango intercuartil 2.3) y una talla inicial de  $-2.94 \text{ DE}$  (RI 0.77). 74 pacientes han alcanzado la pubertad con una media de edad de inicio en varones de 11.7 años (1DE), y de 10.2 años (1.4DE) en mujeres. En hombres el inicio está adelantado 0.6 años respecto al estudio poblacional de Ferrández de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), y 0.46 años en mujeres, aunque sin alcanzar significación estadística.

En 12 pacientes se suspendió el tratamiento por escasa efectividad, mala adherencia, o efectos adversos. En 4 pacientes se decidió asociar tratamiento con análogos de GnRH por pubertad adelantada.

Presentan actualmente talla adulta 36 pacientes: 23 mujeres. En la tabla se exponen los datos de este subgrupo.

	Hombres (n=13)	Mujeres (n=23)	Total (n=36)
Talla adulta. Media (DE)	-2.41 (1)	-1.95 (0.8)	-2.11 (0.9)
Talla diana. Media (DE)	-1.46 (0.6)	-1.06 (1)	-1.2 (0.9)
Ganancia talla (DE) desde inicio tratamiento a talla adulta. Media (DE)	0.59 (1)	1.29 (1)	1.04 (1)
Ganancia talla puberal (cm). Media (DE)	20.4 (5.2)	19.6 (4.9)	19.9 (7.5)
Pérdida puberal de talla (DE). Media (DE)	-1.28 (0.9)	-0.31 (0.8)	-0.66 (1)
Distancia de talla adulta a talla diana (DE). Media (DE)	0.94 (0.82)	0.89 (1.13)	0.91 (1.02)

La pérdida de talla presentada durante la pubertad fue estadísticamente significativa en el grupo masculino ( $p < 0.001$ ), aunque no fue así en el femenino. La diferencia entre la talla adulta y la diana fue así mismo estadísticamente significativa en ambos sexos ( $p < 0.001$ ).

**Conclusión:**

Los hombres PEG en tratamiento con GH presentan una pérdida de talla durante la pubertad, así como un inicio puberal más precoz comparado con la población de referencia.

**P1/d2d3-032 Crecimiento****RESULTADOS DE TALLA ADULTA EN PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

L. Galán Bueno<sup>1</sup>, F.J. Arroyo Díez<sup>2</sup>, V. Moreno Carbonell<sup>2</sup>, E. Gil Poch<sup>2</sup>, M. Núñez Estevez<sup>2</sup>, E. Galán Gómez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero. Burgos, <sup>(2)</sup>Hospital Perpetuo Socorro-Materno Infantil. Badajoz

**Objetivos:**

Evaluar la efectividad de la hormona de crecimiento a largo plazo en niños nacidos PEG en términos de mejoría de talla adulta.

**Material y método:**

Estudio multicéntrico observacional, longitudinal y retrospectivo. Incluidos el total de pacientes PEG tratados con GH desde Junio de 2003 y que a fecha de Agosto de 2017 tienen talla adulta. Los datos han sido unificados en DE a través del programa de crecimiento AuxoLog y analizados con IBM SPSS Statistics 23.

**Resultados:**

Del total de los 104 pacientes tratados en el periodo de estudio, se encuentran en talla adulta 24 pacientes, obteniéndose datos en 22. Tabla 1. Edad media de inicio de tratamiento  $9,56 \pm 2,35 \text{ DE}$  años (todos excepto 1 iniciaron por encima de los 6 años). Han recibido tratamiento durante una media de  $5,18 \pm 2,13 \text{ DE}$  años. La talla adulta media es de  $-1,98 \pm 1,06 \text{ DE}$ , siendo significativamente mayor que la talla inicial ( $-3,36 \pm 0,55 \text{ DE}$ ) ( $p < 0,001$ ); y algo por debajo de la talla diana ( $-1,22 \pm 0,98 \text{ DE}$ ). La ganancia de talla entre la talla al inicio y la talla adulta es de  $1,38 \pm 0,77 \text{ DE}$ . Respecto al pronóstico de talla inicial la ganancia es de  $0,61 \pm 1,02 \text{ DE}$ . Todos los pacientes obtienen mejoría de talla res-

Tabla 1. Resultados de talla de los 22 pacientes PEG con talla adulta.

TALLA INICIAL MEDIA (DE)	-3,36 ± 0,55 DE IC 95% (-3,60, -3,11) (N 22)	P<0,001
TALLA ADULTA MEDIA (DE)	-1,98 ± 1,06 DE IC 95% (-2,44, -1,51) (N 22)	
PRONÓSTICO DE TALLA INICIAL MEDIO (PTI)	-2,58 ± 0,94 DE IC 95% (-3,00, -2,17) (N 22)	
MEJORA DE TALLA (%)	100	
GANANCIA DE TALLA (TA-TI)	1,38 ± 0,77 DE IC 95% (1,04, 1,72) (N 22)	
GANANCIA DE TALLA RESPECTO AL PTI (TA-PTI)	0,61 ± 1,02 DE IC 95% (0,16, 1,06) (N 22)	
NORMALIZAN TALLA (TA>2DE)	NO 10 (45,5%) SI 12 (54,5%)	
TALLA DIANA MEDIA (DE)	-1,22 ± 0,98 DE IC 95% (-1,66, -0,79) (N 22)	
ALCANZAN RANGO DE TALLA DIANA	NO 9 (40,9%) SI 13 (59,1%)	
EDAD MEDIA AL INICIO DEL TRATAMIENTO	9,56 ± 2,35 DE IC 95% (8,52, 10,6) (N 22)	
GRUPO DE EDAD AL INICIO	4-6 AÑOS 1 >6 AÑOS 21	



pecto a la inicial. Algo más de la mitad (un 54,5%) consiguen normalizar la talla, y casi un 60% alcanza rango de talla diana.

En 15 pacientes la respuesta fue buena y lo completaron, pero en 4 casos se suspendió el tratamiento por falta de respuesta y 3 pacientes lo abandonaron de forma voluntaria.

#### *Conclusiones:*

Aunque los resultados obtenidos no alcanzan los porcentajes de normalización de talla de otros estudios de referencia creemos que nuestros resultados no son malos. Hay factores importantes en la muestra que pueden haber sido determinantes, como son la edad de inicio más tardía, el tiempo medio de tratamiento más corto, y la adherencia al mismo. Estos datos apoyan la idea de que la hormona es efectiva; y que una edad de inicio temprana y una buena adherencia al tratamiento podrán hacer que los resultados sean mejores.

#### **P1/d2d3-033 Crecimiento**

#### **EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL SEGÚN SU DIAGNÓSTICO. REVISIÓN DE 13 AÑOS**

C. Pérez García, A.B. Ariza Jiménez, L. Camacho Lozano, C. de La Cámara Morano

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

La condición de pequeño para la edad gestacional (PEG) es una indicación conocida de tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH) pero puede ser útil diferenciar a estos niños en tres grupos según presenten al nacimiento peso, longitud o ambos parámetros disminuidos. Los PEG suelen tener una talla adulta una DE menor de la media.

En la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel se estudiaron 87 pacientes PEG en los últimos 13 años, con predominio masculino (46:41). De todos ellos, un 47.12% (41/87) iniciaron tratamiento con GH, un 53.65% de hombres (22/41) y un 46.34% de mujeres (19/41). Del total de tratados, un 21.95% (9/41) eran PEG por criterios de peso de recién nacido (PRN), un 17.07% (7/41), por criterios de longitud de recién nacido (LRN) y un 61% (25/41) por peso y longitud al nacimiento. Hubo predominio masculino en los diagnósticos realizados por PRN y ambos criterios (5:4 y 15: 10), pero no en los diagnosticados por LRN (2:5). La edad media al diagnóstico fue de 7.62 años, siendo la talla media al inicio del tratamiento de -2.8DE en los PEG diagnosticados por PRN, -2.9DE en aquellos diagnosticados por LRN y -3.36DE en los diagnosticados por peso y longitud al nacimiento. Todos presentaron una ganancia de talla con el tra-

tamiento de 0.36, 0.68 y 0.71DE, respectivamente, el primer año, y 0.54, 0.33 y 0.13DE el segundo año. La talla final fue de -1.7, -1.43 y -1.7DE, respectivamente, lo que supone una ganancia total de 1.46, 1.47 y 1.66 DE, respectivamente, alcanzando así su talla diana con una diferencia de 0.35 +/- 0.08 DE.

En conclusión, algo menos de la mitad de los PEG derivados a la consulta precisaron tratamiento con GH. Hubo predominio femenino en los PEG tratados diagnosticados por LRN. Aquellos pacientes PEG según peso y longitud al nacimiento presentaron unos percentiles peores al diagnóstico y una mayor respuesta a GH. La mayor respuesta al tratamiento ocurrió el primer año de tratamiento en todos los casos. Aquellos PEG diagnosticados por LRN presentaron mejor talla final que aquellos por PRN o ambos criterios.

#### **P1/d2d3-034 Crecimiento**

#### **RESPUESTA A LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL CON PATOLOGÍA OBSTÉTRICA**

B. Salomón Moreno, C. Bezanilla López, J. Soto Gómez-Cambrero

*Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid*

#### *Introducción:*

El 3-5% de los recién nacidos son pequeños para edad gestacional (PEG). Podemos distinguir RN PEG sindrómicos, constitucionales y los que han sufrido restricción del crecimiento intrauterino de origen mayoritario materno placentario.

Para el 10% de los PEG sin crecimiento recuperador desde 2003 la EMA aprobó el uso de GH demostrando la mejora de la talla y del perfil metabólico. Un 5-8 % sin embargo no responden.

#### *Materiales y métodos:*

Estudio retrospectivo de 23 pacientes PEG en tratamiento con GH, utilizando la historia clínica y el Estudio Español de Crecimiento 2010, bajo consentimiento informado y aprobado por el CEIC.

#### *Objetivo:*

Describir los factores obstétricos y analizar su influencia en la respuesta a la GH.

#### *Resultados:*

El 70% de madres presentaba algún factor obstétrico patológico: RCIU (56,5%), tabaquismo (17,4%), obesidad e HTA (8,7%) y diabetes gestacional (4,3%).

Con una LRN de -3,06 +/- 1,04DE y PRN -3,12 +/- 0,54DE al inicio del tratamiento, a los dos años se

objetiva un incremento de talla de  $1,08 \pm 0,09$  DE. Aunque sin significación estadística nuestros datos apuntan una mayor mejora de talla en aquellos con los factores obstétricos descritos.

#### Conclusiones:

Con el incremento de edad y patología materna y la falta de conocimiento sobre los factores que influyen en la respuesta al tratamiento consideramos importante realizar más estudios. La mejora en talla y velocidad de crecimiento en aquellos con factores obstétricos que apunta este estudio, invita a trabajar en ello.

#### P1/d2d3-035 Crecimiento

##### EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO SEGÚN EL DIAGNÓSTICO

J.M. Pina Molina<sup>1</sup>, J.M. Donate Legaz<sup>1</sup>, S. de Murcia Lemauviel<sup>1</sup>, P. Muñoz Martínez<sup>1</sup>, C. Martínez-Tafalla López<sup>1</sup>, G. Ruiz Merino<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, <sup>(2)</sup>FFIS-IMIB (Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia), Murcia

#### Introducción y Objetivos:

La hormona de crecimiento (GH), tiene como función principal promover el crecimiento del hueso y tejido conectivo además de importantes efectos metabólicos. Su principal indicación el déficit de GH (DGH), al que se han ido añadiendo otras indicaciones.

Nuestro objetivo es describir que indicaciones son las más frecuentes en nuestra área de salud así como evaluar la respuesta al tratamiento por diagnóstico y ver si una buena respuesta al tratamiento en los dos primeros años es un factor predictivo de una mejor respuesta final.

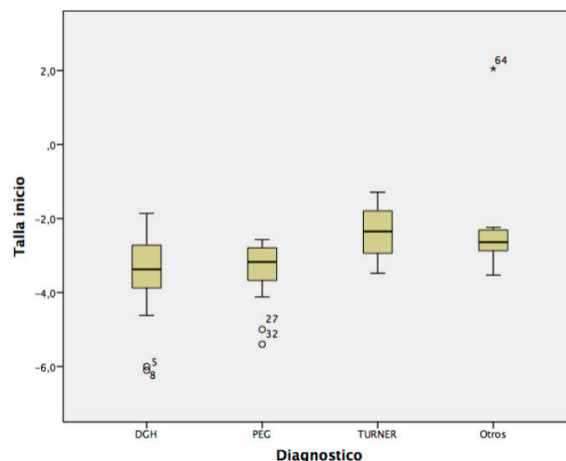
#### Métodos:

Estudio retrospectivo. Se ha realizado una revisión de todos los pacientes tratados con GH en la consulta de endocrinología pediátrica de nuestro hospital. Se recogen las distintas variables a estudio y se realiza análisis de datos mediante programa SPSS.

#### Resultados:

En el estudio se han incluido un total de 67 pacientes. 42% varones y 58% mujeres, con una edad media al inicio del tratamiento de 7,39 años. El 41% y el 38% de los pacientes eran PEG y DGH respectivamente. El 21% restante corresponde a pacientes con síndrome de Turner, Prader-Willi, déficit gen Shox y ERC. Los pacientes PEG y con DGH tenían una talla más baja al inicio del tratamiento, con una

media de -3,3 SDS y -3,4 SDS respectivamente, con  $p < 0,008$  respecto al resto, y son los que se encuentran más alejados de su talla diana. El mayor aumento de talla en los 2 primeros años es en los PEG, +1,28 SDS de media ( $p = 0,1$ ). En cambio los pacientes que más cerca quedan de su talla diana son los DGH, a -0,36 DE, con una media de 6,8 años en tratamiento.



Una mejor respuesta al tratamiento a los 2 años tiene relación con un mayor aumento de talla total ( $p < 0,006$ ). Analizando por grupos, esta relación es más fuerte en los pacientes con DGH.

#### Conclusiones:

Los pacientes PEG y DGH son los que presentan una talla más baja al inicio del tratamiento.

DGH se acerca más a su talla diana tras varios años de tratamiento.

Una mejor respuesta a los 2 años predice un mayor aumento de talla final.

#### P1/d2d3-036 Crecimiento

##### RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH EN UN CASO DE SEUDOSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

B. Mayoral González<sup>1</sup>, P. Alonso Rubio<sup>2</sup>, B. Huidobro Fernández<sup>2</sup>, G. Pérez de Nanclares Lea<sup>2</sup>, I. Riaño Galán<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Pediatría, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, <sup>(3)</sup>Instituto de Investigación BioAraba. OSI Araba-Txagorrtxu. Vitoria

El pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) está causado por alteraciones genéticas en el gen GNAS, heredadas por vía paterna. Las mutaciones en el alelo paterno cursan con osificaciones (tanto subcutáneas como afectando al tejido conectivo en el caso de heteroplasia ósea progresiva o POH) y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).

**Caso clínico:**

Niño diagnosticado de PPHP portador de la mutación más frecuente del gen GNAS (c.568\_571del, p.Asp190Metfs\*14). Consulta a los 3,3 años por fallo de medro.

Madre y padre sanos, tallas 161 y 162 cm, no consanguíneos. Oligohidramnios durante el 3º trimestre embarazo. Pérdida de bienestar fetal perinatal. Parto vaginal a las 38 semanas de gestación, Apgar 7/8. Somatometría al nacimiento: P 2170 g (-2,42 DS), L 43 cm (-3,85 DS), PC 33 cm (-1,38 DS). Parálisis frénica derecha con disminución de la movilidad del brazo derecho. Hiporexia con desnutrición severa a los 6 meses de vida que precisa alimentación por gastrostomía. Buen desarrollo psicomotor. Osteoma cutis de aparición hacia los 3 meses de vida, con osificaciones difusas subcutáneas e intra-articulares, hipoplasia de la falange media del 2º y 5º dedo de ambas manos con disminución de la función muscular del dedo pulgar, hipocrecimiento y osteopenia. No presenta disfunción del metabolismo Ca/P ni de la PTH ni tampoco otras resistencias endocrinas, hallándose un valor bajo de IGF1 para la edad del paciente (62 ng/mL). Edad ósea 3 años con discordancia carpo-metacarpo (edad cronológica 5 años).

Dada la evolución de la talla y el antecedente de RCIU se realizan estudios funcionales de GH (pico de GH 7,3 ng/mL con clonidina), se aprueba tratamiento con rhGH indicación PEG que se inicia a los 8,5 años. En la Tabla1 se resume evolución del caso y valores de IGF1.

Tabla 1º: Evolución talla, velocidad de crecimiento y dosis de tratamiento con rhGH.

Fecha	Edad (años)	Talla (cm)	DE Talla	Velocidad de crecimiento (cm/año)	DE Velocidad de Crecimiento	IGF (ng/ml)	Dosis tratamiento con rhGH (mg/Kg/día)
15/05/2011	3,25	81,5	-4,71	-	-	97	-
18/06/2103	5,33	94,8	-4,12	5,6	-0,67	-	-
11/10/2013	5,66	97,8	-3,71	5,3	-0,85	62	-
22/04/2014	6,16	99,1	-3,89	2,5	-3,92	-	-
20/06/2015	7,41	105,8	-3,53	5,6	-0,26	85	-
22/03/2016	8,08	109,3	-3,87	4,8	-1,12	97	0,033
01/09/2016	8,58	112,6	-3,58	7,4	2,74	171	0,030
26/05/2017	9,25	117,3	-3,26	6,4	1,97	233	0,036
06/02/2018	10,00	123,4	-2,68	8,7	4,47	140	0,044

**Conclusiones:**

1. En nuestro paciente se ha comprobado un aumento de la IGF1 con el tratamiento con GH.
2. La VC ha mejorado al incrementar la dosis de GH.
- 3 El papel de la GH y su tratamiento en pacientes con PPHP es incierto. En nuestro caso se ha beneficiado, con mejoría de la talla y aumento de la fuerza y el bienestar general.

**P1/d2d3-037 Crecimiento****ESTUDIO DE LAS PRINCIPALES DISCREPANCIAS ENTRE TALLA CALCULADA CON IGRO Y TALLA REAL ALCANZADA EN NIÑOS TRATADOS CON GH EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

N. Itza Martín, C. Mora Palma, M. Sellers Carrera, L. Salamanca Fresno, A.C. Barreda Bonis, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Introducción:**

Los algoritmos de predicción de talla en el tratamiento con GHr (entre ellos, IGRO), proporcionan una estimación del crecimiento de un paciente durante el primer año y años siguientes de tratamiento. Comparando el crecimiento real de un sujeto con su predicción de talla al año de tratamiento, es posible determinar la respuesta al mismo (IoR) y facilitar la detección de factores que contribuyen a una menor respuesta.

**Materiales y métodos:**

Estudio descriptivo transversal. Pacientes prepúberes (diagnosticados de déficit de GH, Síndrome de Turner o PEG) tratados con GHr durante al menos 12 meses, que iniciaron el tratamiento entre los años 2011-2016. N=81. Objetivo: evaluar la frecuencia y tipo de discrepancias tras el primer año de tratamiento con GHr y años sucesivos, entre la predicción de talla obtenida mediante los modelos de predicción de talla incluidos en IGRO y la talla real.

**Resultados:**

De 81 pacientes, el 59,2% eran PEG, el 32% tenían déficit de GH y el 8,6% Síndrome de Turner. Un 86,5% presentaron un IoR por encima de -1.28DE, por lo que fueron considerados buenos respondedores a dosis estándar (rango: -1.25 a 3.81DE). De los 11 pacientes que no respondieron (rango IoR: -4.00 a -1.35DE), todos excepto uno, eran cumplidores (menos de un olvido de dosis/semana), 9 presentaban otras patologías concomitantes (tumor del SNC, distrofia de Steinert, malformación en línea media, 2 con desnutrición y 3 con hipoplasia hipofisaria asociada a otros déficits). La respuesta subóptima del restante, podría estar relacionada con la administración de una dosis infraterapéutica. De los 30 pacientes seguidos el segundo año, un 93% tenía un IoR por encima de -1.28DE (rango de -1.25 a 3.26DE), siendo los pacientes que no respondieron (IoR: -2.01 y -2.65DE) cumplidores con patología asociada.

**Conclusiones:**

La capacidad de respuesta a la GHr puede verse influenciada por múltiples factores como las enfermedades sistémicas, la falta de adherencia terapéutica, el empleo de dosis adecuada, el estado nutricional, o problemas de sensibilidad a la GH.

Las discrepancias entre la predicción de talla obtenida con IGRO y el crecimiento observado después del primer y segundo año de tratamiento, son bajas en nuestra serie pudiendo orientar la actitud terapéutica.

#### **P1/d2d3-038 Displasias óseas**

##### **MUTACIONES EN HETEROCIGOSIS EN IHH EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y BRAQUIDACTILIA**

L. Sentchordi Montané<sup>1</sup>, M. Aza Carmona<sup>2</sup>, M. Aza Carmona<sup>2</sup>, M. Ballesta Martínez<sup>3</sup>, J.A. Bermúdez de la Vega<sup>4</sup>, C. Bezanilla López<sup>5</sup>, R. Barrio Castellano<sup>6</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>7</sup>, J. Ramírez Fernández<sup>8</sup>, J. González de Buitrago Amigo<sup>9</sup>, I. Llano Rivas<sup>10</sup>, KE. Heath<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. INGEMM, HULP, IdiPAZ, UAM, Madrid. Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL). Madrid, <sup>(2)</sup>INGEMM, HULP, IdiPAZ, UAM, Madrid. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), HULP. CIBERER, ISCIII, Madrid. Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL), <sup>(3)</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, <sup>(4)</sup>Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla, <sup>(5)</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL), <sup>(6)</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid, <sup>(7)</sup>H. Doce de Octubre. Madrid, <sup>(8)</sup>Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. Grupo Español de Displasias Esqueléticas Leves (GEDEL), <sup>(9)</sup>Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres, <sup>(10)</sup>Hospital de Cruces. Bilbao

##### **Introducción:**

Mutaciones en homocigosis en IHH son responsables de la displasia acrocapitofemoral, caracterizada por talla baja severa, afectación epifisaria de caderas y epífisis en cono. Mutaciones en heterocigosis en IHH causan braquidactilia A1, que cursa con acortamiento mesofalángico, alteraciones variables en metacarpianos y resto de las falanges y talla baja. Recientemente hemos participado en un trabajo que recoge 14 pacientes con mutaciones en heterocigosis en IHH, talla baja de distinta severidad y afectación variable de falanges. Presentamos un grupo de 9 pacientes que completa al anterior y describimos sus características clínicas, radiológicas y genéticas.

##### **Pacientes y métodos:**

Tras revisar la información clínica y radiológica, se realizó un panel de displasias (SKELETAL.SEQV4-V6; 327-368 genes) en 100 probandos que presentaban talla baja con desproporción y/o braquidactilia. Se confirmaron las variantes encontradas en el probando y sus familiares mediante secuenciación Sanger.

##### **Resultados:**

Se han detectado 8 variantes en IHH en 9 probandos con edad media 9,9 años (5,5-16) y talla media de -3 DE (-4/-2.2 DE). Cuatro de las variantes encontradas se clasifican como patogénicas y 4 como variantes de significado incierto (VUS). En el subgrupo de pacientes con variantes patogénicas encontramos: talla media -3.17 DE, desproporción corporal (100%), acortamiento mesofalángico del 5º dedo (75%) y acortamiento mesofalángico del 2º dedo (25%). En el subgrupo de pacientes con VUS: talla media -2,9 DE, desproporción corporal 60% y acortamiento mesofalángico del 5º dedo (60%). Una de las pacientes presenta braquimesofalangia y braquitelefalangia generalizada. No se han observado otras anomalías esqueléticas. Se ha podido comprobar herencia dominante en 5 de los casos; el resto permanecen en estudio.

##### **Conclusiones:**

1- Las mutaciones en heterocigosis en IHH están presentes con una frecuencia elevada (9%) en pacientes con talla baja, desproporción corporal y/o braquidactilia.

2- La afectación de las falanges es heterogénea siendo la braquimesofalangia del 5º dedo el rasgo clínico más frecuente (75%).

3- No se han encontrado diferencias clínicas relevantes entre los pacientes con variantes patogénicas y los pacientes con variantes VUS.

4- Serían necesarios estudios familiares multigeneracionales y estudios funcionales para evaluar la patogenicidad de las variantes VUS encontradas.

#### **P1/d2d3-039 Metabolismo y Nutrición**

##### **ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO PERINATALES Y OBESIDAD CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA INFANCIA**

C.L. Trujillano Lidón<sup>1</sup>, A.I. Rupérez<sup>2</sup>, G. Herráiz<sup>3</sup>, A. Ascaso<sup>3</sup>, R. Leis<sup>2</sup>, M. Gil<sup>2</sup>, M.P. Samper<sup>3</sup>, L.A. Moreno<sup>2</sup>, G. Bueno<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>HCU Lozano Blesa. Servicio de Pediatría y Áreas específicas. Zaragoza, <sup>(2)</sup>GENUD. Universidad de Zaragoza y CiberObn. Madrid, <sup>(3)</sup>HCU Lozano Blesa. Zaragoza

##### **Introducción y objetivos:**

El uso de la Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) se está extendiendo en niños y adolescentes.

Este estudio evalúa la asociación de Hipertensión Arterial (HTA) en la infancia recogida mediante MAPA con el Índice de Masa Corporal (IMC) y factores perinatales como: Edad Gestacional (EG),



Peso de Recién Nacido (PRN), Diabetes Gestacional (DG) e Hipertensión Gestacional (HTAG).

#### *Materiales y métodos:*

Se analizaron 182 niños con edad media de  $11 \pm 2$  (51,6% mujeres, 39 % Tanner I). Se clasificaron en normopesos (38,5%) y en niños con sobrepeso/obesidad (61,5%) según criterio IOTF, 2000. El diagnóstico de HTA se realizó según criterios de American Heart Association (AHA) 2014, mediante la Monitorización Ambulatoria de La Tensión Arterial (MAPA) con dispositivo Spacelab. La asociación entre los factores de riesgo perinatales y la obesidad y la presencia de HTA se analizó mediante regresión logística binaria. Para establecer el modelo multivariable se utilizó una estrategia full model, evaluando la capacidad discriminativa del modelo mediante el área bajo la curva ROC y su IC al 95% asumiendo como modelo aceptable un área superior a 0,7. Análisis mediante el programa SPSS (v22.0).

#### *Resultados:*

Se diagnosticaron como hipertensos un total de 21 (11,5%) pacientes, de los cuales 20 (95,2%) tenían un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ . La EG media fue de  $39,2 \pm 1,8$  semanas, la del PRN de  $3260 \pm 501$  gramos y el número de pacientes con sobrepeso/obesidad es de 112 (61,5%). Los factores que de forma independiente se asociaron a mayor riesgo de presentar HTA son presentar un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  con  $OR = 12,298$  (1,524-99,256;  $p = 0,019$ ), una menor EG con  $OR = 0,623$  (0,448-0,867;  $p = 0,005$ ) y el PRN elevado con  $OR = 1$  (1-1,003;  $p = 0,034$ ), modelo ajustado por edad y sexo. Área bajo la curva ROC de 0,815 (0,723-0,908).

#### *Conclusiones:*

Los resultados sugieren que los pacientes con menor edad gestacional, peso de recién nacido elevado o que presenten  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , constituyen grupos de riesgo a la hora de presentar HTA en la infancia. Sería conveniente la monitorización continua de la presión arterial en los pacientes que cumplan alguna de estas características.

#### **P1/d2d3-040 Metabolismo y Nutrición**

#### **RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL POR BIOIMPEDANCIA Y CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA CURVA DE GLUCOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS**

L. Golmayo Gaztelu, M. Balseiro Campoamor, L. Sadrach de Cardona Mora, N. Lacámara Ormaechea, I. Martínez Badás, P. Ros-Pérez

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid

#### *Introducción:*

La morfología de la curva de glucosa durante una

SOG parece ser un indicador útil de riesgo de prediabetes, la experiencia en la edad pediátrica en relación con el tiempo hasta pico de glucosa es limitada. Pocos estudios relacionan la composición corporal mediante impedanciometría y los distintos parámetros de la curva de glucosa.

#### *Objetivos:*

1) Caracterizar la respuesta de la glucosa durante la SOG (tiempo hasta el pico de glucosa y morfología de la curva), comparando la capacidad de ambos para detectar una alteración de función de la célula  $\beta$  o prediabetes en niños y adolescentes obesos.

2) Analizar la relación entre el porcentaje de masa grasa (MG%) medido por bioimpedancia y alteraciones en la morfología de la curva, área bajo la curva-ABC-e insulinoresistencia (IR).

#### *Pacientes y métodos:*

Estudio observacional prospectivo en 115 niños y adolescentes (58% varones) con  $IMC > 2.5 DE$ ; 76% caucásicos. Edad media  $12,17 \pm 2,37 DE$ ; 65% E. Tanner  $\geq 2$ . En SOG establecimos dos grupos según la respuesta de la glucosa (tiempo hasta pico de glucosa = 30 minutos vs  $> 30$  minutos) y forma de la curva (bifásica vs monofásica). Estudiamos la composición corporal mediante impedanciometría (BIA-101S, RJL Systems) a 70 pacientes. Analizamos antecedentes familiares de riesgo metabólico, etnia, parámetros antropométricos y bioquímicos (perfil lipídico, HbA1c), parámetros de IR e insulinoresistencia (HOMA, IGI, ODI, Matsuda) y ABC de glucosa e insulina calculada con método trapezoidal. Consideramos insulinoresistencia: insulinemia a 60' y 120' de 130 y  $80 \mu\text{U/ml}$ , respectivamente (Arancibia y cols, 2014). Realizamos una regresión logística evaluando la asociación entre %MG y la probabilidad de desarrollar hiperinsulinemia, ajustado por IMC (DE).

#### *Resultados:*

Tabla 1. 41 pacientes (36,3%) tuvieron un pico de glucosa  $> 30 \text{ min}$  y 47 (42,3%) patrón de glucosa monofásico. No encontramos asociación significativa con perímetro de cintura, perfil lipídico, ni etnia. Los grupos con pico de glucosa  $> 30 \text{ min}$  y curva monofásica tuvieron un ODI significativamente menor que los grupos con pico = 30 min y curva bifásica, respectivamente. Por cada punto porcentual de MG (bioimpedancia) se objetivó una tendencia a aumentar la probabilidad de tener insulinoresistencia un 4%. Los pacientes con pico  $> 30 \text{ min}$  y curva monofásica tuvieron un ABC de glucosa significativamente mayor que los pacientes con pico = 30 y curva bifásica, respectivamente.

#### *Conclusiones:*

1.-La determinación del tiempo hasta el pico de



Tabla 1: Características de los pacientes en función de la morfología de la curva y tiempo hasta el pico de glucosa en la SOG.

	Glu(P)=30 (n=72)	Glu(P)>30 (n=41)	P Glu(P)=30vs Glu(P)>30	CBF (n=64)	CMF (n=47)	P CBF vs CMF
IMC (DE)	2,97 (2,3-4)	2,9 (2,6-3,7)	0,84	2,9(2,3-3,9)	2,97(2,4-3,7)	1
% Masa grasa	32,1 (28,7-36,8)	29,4 (25,5-36)	0,2	30,4 (26,5-36,8)	32,1 (28,7-36)	0,8
AF DM	18/72 (25)	15/41(36,6)	0,19	15/64(23,4)	18/47(38,3)	0,09
AHC	5/72 (7)	6/41 (14,6)	0,162	5/64(7,8)	5/47(10,6)	0,6
DM2	0 (0)	1/41 (2,4)	NS	1/64(1,6)	0(0)	NS
HbA1c	5,3±0,3	5,3±0,3	0,54	5,4±0,3	5,2±0,3	0,02
HOMA	3,6 (2,4-5,3)	3,4 (2,4-7)	0,4	3,6 (2,2-5,4)	3,4 (2,5-4,4)	0,61
IGI	2,1 (1,2-3,5)	1,2 (1-2,2)	0,013	2 (1,1-3,4)	1,5 (1,1-2,6)	0,2
ODI	0,2 (0,1-0,2)	0,1 (0,07-0,114)	0,0057	0,1 (0,09-0,22)	0,097 (0,072-0,142)	0,019
Matsuda	2,6 (1,7-3,8)	2,7 (2,1-4)	0,79	2,7 (1,7-3,8)	2,5 (1,8-4)	0,80
AUC glucosa (mg/dl/h)	13747,5 (12780-15180)	15240 (13710-16170)	0,0022	13665 (12690-15075)	15180 (13785-15945)	0,0014
AUC insulina (μU/ml/h)	12454,5 (8186-17846,3)	9780 (7725-17521)	0,62	11818 (8199-16821)	10875 (7725-19125)	0,80

Glu(P)=30: pico de glucosa =30; Glu(P)>30: pico de glucosa>30; CBF: curva bifásica; CMF: curva monofásica; HOMA: glucemia en ayunas (mg/dl)\* insulina en ayunas(μU/ml)/22,5; IGI: insulinemia30 (μU/ml)-insulinemia0 (μU/ml)/glucemia30 (mg/dl)-glucemia0 (mg/dl); ODI: Matsuda \* IGI; Matsuda: 10000/sqrt(IPA\*GPA)\*(GPC\*IPC); IPA: insulina plasmática en ayunas (μU/ml); GPA: glucosa plasmática en ayunas(mg/dl); GPC: promedio (glucosa plasmática) en todos los puntos de la curva, mg/dl; IPC: promedio (insulina plasmática) en todos los puntos de la curva, μU/ml.

glucosa puede discriminar la insulinosensibilidad en pacientes pediátricos obesos.

2.- El %MG mediante bioimpedancia puede ser un parámetro útil para estimar el grado de insulinoresistencia.

#### P1/d2d3-041 Metabolismo y Nutrición ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GLOBULINA TRANSPORTADORA DE HORMONAS SEXUALES CON MARCADORES DE RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS PREPUBERALES CON OBESIDAD

M. Amat Bou<sup>1</sup>, M.J. Leal Witt<sup>2</sup>, C. Lerin<sup>2</sup>, M. Ramon-Kraue<sup>2</sup>, D. Martínez Selva<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Endocrinología Pediátrica. Esplugues de Llobregat, Barcelona, <sup>(2)</sup>Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, <sup>(3)</sup>Vall Hebron Institut de Recerca (VHIR). Universitat Autònoma de Barcelona. CI-BERDEM. Barcelona

##### Introducción:

Actualmente existe cada vez más evidencia en la relación entre niveles disminuidos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y obesidad, síndrome metabólico y riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Puesto que se desconocen los mecanismos implicados en su regulación y su utili-

dad en niños prepuberles con obesidad, es de especial interés su estudio como posible biomarcador predictor de riesgo metabólico.

##### Objetivo:

Estudiar la relación entre niveles de SHBG en niños prepuberles con obesidad y variables antropométricas y analíticas relacionadas con riesgo metabólico. A su vez, se realiza estudio de metabolómica en orina para detectar posibles metabolitos implicados en su regulación.

##### Materiales y métodos:

Estudio transversal en 53 niños prepuberles (28 niñas; 9.0±1.1 años) con obesidad (+3.40±0.78 IMC-SDS) y 15 controles (8 niñas; 8.4±0.8 años; 0.03±0.78 IMC-SDS). Se registraron peso, IMC, perímetro de cintura, tensión arterial, glucosa, insulina (índice HOMA), triglicéridos, colesterol, SHBG y adiponectina. Se obtuvo un perfil metabólico en orina mediante RMN en el grupo de obesos. Las comparaciones estadísticas entre los grupos control y con obesidad se evaluaron mediante test T-Student, y las correlaciones entre individuos con obesidad mediante regresiones lineales multivariantes ajustando por edad y sexo.

##### Resultados:

Encontramos marcadas diferencias en los valores de SHBG entre el grupo con obesidad (79.75±44.58) y los controles (170.10±26.24) (p<0.001). En el grupo con obesidad existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre los valores de SHBG y el IMC-SDS (βstd -0.34;p=0.008), perímetro de cintura (βstd -0.36;p=0.001), insulina (βstd -0.64;p<0.001), HOMA-IR (βstd -0.63;p<0.001), triglicéridos (βstd -0.33;p=0.028) y correlación positiva con los valores de adiponectina (βstd 0.44;p=0.002). Además existe correlación negativa, con los niveles de orina de cis-aconitato (βstd -0.43;p=0.015), metabolito intermediario del ciclo de Krebs.

##### Conclusiones:

En nuestra cohorte de niños prepuberles, se confirma que los niveles disminuidos de SHBG están relacionados con obesidad e insulino-resistencia. Existe una fuerte correlación negativa entre niveles de SHBG e IMC-SDS, circunferencia de cintura, insulinemia e índice HOMA; y positiva con niveles de adiponectina. Nuestros resultados en el estudio de metabolómica evidencian la relación entre la SHBG y el cis-aconitato y, por tanto, sugieren un posible papel de la SHBG en el metabolismo energético.

#### P1/d2d3-042 Misceláneas

#### EFFECTO DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA GESTACIONAL SOBRE EL METILOMA DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA DESCENDENCIA. REVERSIBILIDAD

## DAD CON METFORMINA EN UN MODELO PORCINO

S. Xargay Torrent<sup>1</sup>, G. Carreras Badosa<sup>2</sup>, J. Tibau<sup>3</sup>, J. Reixach<sup>4</sup>, E. Lizarraga Mollinedo<sup>5</sup>, B. Mas Parés<sup>5</sup>, A. Prats Puig<sup>6</sup>, L. Ibáñez<sup>7</sup>, J. Bassols<sup>5</sup>, A. López Bermejo<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIB-GI). Girona, <sup>(2)</sup>University of Tartu. Estonia, <sup>(3)</sup>Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentaries (IRTA). Monells, <sup>(4)</sup>Selecció Batallé - IRTA. Girona, <sup>(5)</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI). Salt, <sup>(6)</sup>Escola Universitària de la Salut i l'Esport (EUSES). Salt, <sup>(7)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

### Introducción:

Condiciones adversas durante la gestación, tales como la restricción calórica materna, conducen a la programación metabólica de la descendencia mediante cambios epigenéticos que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas en el adulto.

### Objetivos:

Estudiar en un modelo animal porcino: (1) los cambios de metilación del ADN en tejido adiposo de la descendencia asociados a restricción calórica gestacional; y (2) la reversibilidad de dichos cambios con metformina.

### Materiales y métodos:

Cerdas de producción comercial se sometieron a un consumo calórico estándar o restringido (un 30% menor que el estándar) durante la gestación, produciendo lechones C y R, respectivamente. Lechones de cada grupo (n=32) se trataron con metformina (n=16) o placebo (n=16) desde el nacimiento. Al sacrificio (28 días de edad) los lechones se pesaron, se analizaron marcadores metabólicos en suero y se recogió tejido adiposo. El metiloma del tejido adiposo se analizó por RRBS (Reduced Representation Bisulfite Sequencing; n=8 por subgrupo de consumo calórico gestacional y tratamiento farmacológico). Para el estudio de metilación diferencial, se analizaron los sitios CpG anotados, se filtraron los SNPs y se consideró una diferencia de metilación >15% y q-value<0.05.

### Resultados:

Los lechones R presentaron un peso al destete similar a los C, con un perfil metabólico parcialmente alterado [mayor PCR y menor adiponectina circulante (p<0.01)]. En tejido adiposo, la restricción materna causó hipermetilación de 163 CpG e hipometilación de 109 CpG, siendo estas listas enriquecidas en CpGs correspondientes a genes reguladores del crecimiento y metabolismo (FDR<10). Los lechones tratados con metformina mostraron diferencias de metilación respecto a los placebo en 221 sitios CpG (88 hipermetilados y 133 hipometilados). Los sitios

CpG asociados a los genes FASN, PRKCZ y NELFB presentaban metilación diferencial en ambas situaciones pero en sentido opuesto: FASN y PRKCZ estaban hipermetilados tras restricción calórica gestacional e hipometilados en lechones tratados con metformina; y NELFB estaba hipometilado tras restricción calórica gestacional e hipermetilado con metformina.

### Conclusiones:

La restricción calórica gestacional induce cambios en el metiloma del tejido adiposo de la descendencia, entre otros, modificaciones en la metilación de los genes FASN, PRKCZ y NELFB. La metformina puede contribuir a revertir dichas alteraciones.

## P1/D2d3-043 Metabolismo y Nutrición

### LA EXPOSICIÓN A AKKERMANSIA MUCINIPHILA DURANTE LA LACTANCIA MEJORA LA SALUD METABÓLICA A LARGO PLAZO EN UN MODELO MURINO DE OBESIDAD MATERNA

C. Lerin, S. Ribó, M. Ramon-Krauel, J. Jiménez-Chillaron, J. Cebrià

Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona

La etapa postnatal constituye un periodo crítico del desarrollo que influye en la obesidad y salud metabólica a largo plazo. Estudios recientes demuestran que la microbiota intestinal durante estas primeras etapas de la vida tiene un papel clave en el desarrollo futuro de obesidad. Entre las numerosas bacterias intestinales, Akkermansia muciniphila ha demostrado efectos beneficiosos en ratones adultos con obesidad, a través de la mejora de la función de barrera intestinal.

En el presente estudio, nos planteamos examinar el papel de A. muciniphila durante la etapa postnatal en la programación de 1) la función de barrera intestinal y 2) salud metabólica a largo plazo. Para ello utilizamos un modelo de ratón con obesidad materna, un factor de riesgo de obesidad y alteraciones metabólicas en la descendencia. Administramos A. muciniphila (2E8 cfu) mediante sonda gástrica a las crías tres veces por semana desde el día 10 de vida hasta el día 21 (destete), y los ratones se monitorizaron hasta la edad adulta (n=16 por grupo). A las 6 semanas de vida, los ratones expuestos a A. muciniphila durante la lactancia mostraron un incremento en el número de células caliciformes en el íleon respecto al grupo control (5.2±0.3 vs. 7.0±0.3 células por 100 µm, p<0.001); las células caliciformes son responsables de la secreción de mucina, principal componente de la capa mucosa del intestino y determinante de la función de barrera intestinal. Estos ratones mostraron una tendencia a una menor adiposidad (3.7±0.2 vs. 3.1±0.3 porcentaje de tejido adiposo blanco, p=0.07). A las 18 sema-

nas de vida, los ratones expuestos a *A. muciniphila* mostraron una mejora de la tolerancia a la glucosa ( $p=0.04$ ) y la insulinemia ( $2.34\pm 0.36$  vs.  $1.23\pm 0.41$  ng/ml,  $p=0.04$ ). El efecto en las células caliciformes intestinales se sostuvo en el tiempo ( $6.4\pm 0.2$  vs.  $7.1\pm 0.2$  células por 100  $\mu\text{m}$ ,  $p=0.04$ ).

Nuestros resultados sugieren que la exposición temprana a *A. muciniphila* induce una mejora de la función de barrera intestinal que se mantiene a largo plazo, mejorando la tolerancia a la glucosa y la insulinemia en edad adulta.

#### **P1/d2d3-044 Metabolismo y Nutrición**

#### **ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN UN GRUPO DE PACIENTES OBESOS; ¿CÓMO DIAGNOSTICARLO?**

A.N. Fernández Rodríguez, R. Quiroga González, L. Regueras Santos, C. Iglesias Blázquez, M.E. Pineda, S. Terroba Seara

Complejo Asistencial Universitario de León. León

#### *Instrucción:*

La obesidad infantil es una enfermedad con múltiples complicaciones asociadas. Objetivo: Describir las alteraciones a nivel metabólico y hepático de los pacientes obesos pediátricos controlados en un hospital de tercer nivel.

#### *Material y métodos:*

Estudio transversal y descriptivo, revisando historias clínicas de niños diagnosticados de obesidad entre septiembre y octubre de 2017. Se analizaron datos clínicos, analíticos y la asociación con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA).

#### *Resultados:*

Se analizaron un total de 43 pacientes, 25 de ellos (58.1%) varones. La edad media fue de 10 años y 7 meses (desviación estándar 2.22). El IMC medio era de  $26.75 \text{ kg/m}^2$  ( $+4.58 \text{ DE}$ ) (Fernández 2011), la mayoría presentaban un percentil mayor de 99. Ninguno presentaba hepatomegalia en la exploración física. Los resultados analíticos medios (desviación estándar) fueron los siguientes: GOT 21 (4.9) UI/L; GPT 19.6 (9.5) UI/L; colesterol total 149.1 (22.6) mg/dl; LDL 87.1 (19.7) mg/dl; HDL 46.4 (9.1) mg/dl; triglicéridos 77.5 (32) mg/dl; glucosa 90 (6.1) mg/dl; insulina 22.6 (28.5) microU/ml; índice HOMA 5.4 (7.4); bilirrubina total 0.43 (0.21) mg/dl; albúmina 4.7 (0.23) g/dl; creatinina 0.52 (0.10) mg/dl; INR 1.07 (0.6); plaquetas 281.000 (62.669)/ $\mu\text{L}$ . El 62.7% presentaban resistencia a la insulina. En la ecografía se detectó esteatosis hepática en el 27.9%, la mayoría con patrón ecográfico difuso (91,6%). A todos se les realizó una elastografía con valor medio de 3.9 (0.78) kpa, obteniendo fibrosis en 10 pacien-

tes (23.25%) (en 8 de grado 1 y en 2 pacientes grado 2). 5 pacientes (16.12%) de los que presentaban diagnóstico de fibrosis por elastografía no presentaban datos ecográficos de esteatosis hepática.

#### *Conclusiones:*

Un 27,9% de nuestros niños obesos presentaban en la ecografía hepática EHGNA y un sólo paciente presentaba elevación de las cifras de GPT ( $> 40$  UI/L) lo cual hace pensar en la importancia de realizar ecografía hepática en todo niño obeso independientemente de las cifras de transaminasas. Un 23.25% de los niños obesos presentaba además fibrosis hepática. La elastografía parece la técnica más precoz y fiable para el diagnóstico de fibrosis hepática en estos pacientes.

#### **P1/d2d3-045 Metabolismo y Nutrición**

#### **CAMBIOS VASCULARES AÓRTICOS Y CAROTÍDEOS EN NIÑOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y SU RELACIÓN CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

A. Cortesi Ranzanici<sup>1</sup>, E. Latorre Martínez<sup>1</sup>, A. Feliu Rovira<sup>1</sup>, M. Machado Solanas<sup>2</sup>, N. Plana Gil<sup>1</sup>, C. Rodríguez Borjabad<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Sant Joan de Reus. Reus, Tarragona. <sup>(2)</sup>CAP Tarragona

#### *Introducción:*

En la edad adulta existe una relación conocida entre valores elevados de colesterol LDL (cLDL) de pacientes afectados de Hipercolesterolemia Familiar (HF) y aparición precoz de las lesiones ateromatosas. Durante la infancia, sin embargo, no suelen observarse lesiones ateromatosas en pacientes heterocigotos y el daño vascular podría manifestarse sólo a través del aumento del grosor de la íntima media carotídea (GIMc) o a través de cambios en la rigidez de las grandes arterias. El objetivo de este trabajo fue estudiar si existen evidencias de cambios vasculares en una población de niños afectados de HF, comparándola con niños con hipercolesterolemia no familiar (HNF) y con niños normocolesterolémicos.

#### *Material y métodos:*

Se estudió un total de 59 niños afectados de HF, 38 con HNF y 51 controles. Para cada paciente se realizó: estudio antropométrico, medido perfil lipídico y otras variables relacionadas con el síndrome metabólico (SM); ecocardiografía, determinando gasto cardíaco, índice cardíaco, calculándose índices de elasticidad y rigidez de aorta ascendente; ecografía carotídea determinándose GIMc y velocidad de onda media de pulso (VOP) en la porción común carotídea.

#### *Resultados:*

No se observaron diferencias significativas entre

los grupos de HF, HNF y controles respecto a las principales variables confusoras (edad, sexo, IMCz score, perímetro abdominal, tensión arterial o triglicéridos, gasto cardíaco o índice cardíaco), habiéndolas sólo respecto a los valores de cLDL y cHDL. No se encontraron diferencias en valores medios de GIMc, VOP carotídeos ni en rigidez y distensibilidad aórtica entre los 3 grupos. El análisis conjunto mostró correlaciones entre variables vasculares estudiadas y algunas relacionadas con el SM (tensión arterial, cHDL y triglicéridos) pero no con el colesterol LDL. Valores de IMCz Score superiores a 1.5 desviaciones estándar se relacionaron de forma significativa con aumentos del GIMc.

#### Conclusiones:

En una población de niños con hipercolesterolemia familia no pudimos observar cambios ni en el GIMc ni en la distensibilidad o rigidez de las grandes arterias.

Las variables vasculares estudiadas no mostraron correlaciones significativas con el cLDL pero si con algunas que definen el SM.

Valores discretamente elevados de IMCz-score (+1.5 SD) marcan ya diferencias en el GIMc independientemente del cLDL.

#### P1/d2d3-046 Metabolismo y Nutrición

##### REGULACIÓN POSTRADUCCIONAL DE LA ENZIMA CATALASA EN OBESIDAD INFANTIL

R.M. Mateos Bernal<sup>1</sup>, A. González-Domínguez<sup>2</sup>, P. Ruiz-Ocaña<sup>1</sup>, R. González-Domínguez<sup>3</sup>, M. Schwarz<sup>4</sup>, C. Segundo<sup>4</sup>, M. Lechuga-Sancho<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> UGC Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. . Cádiz, <sup>(2)</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Cádiz. <sup>(3)</sup>Facultad de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva. Huelva, <sup>(4)</sup>Escuela de Enfermería Salus Infirmorum. Universidad de Cádiz. Cádiz, <sup>(5)</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz. Cádiz

#### Introducción:

El metabolismo aerobio afecta al estatus oxidativo celular, siendo imprescindible la acción de los antioxidantes (endógenos/exógenos), que evitarán que el equilibrio oxidativo se altere, provocando daño oxidativo. En estudios previos descubrimos que la actividad de la enzima antioxidante catalasa dentro del ambiente intraeritrocitario de los niños/as obesos está disminuida, especialmente cuando la obesidad se acompaña de resistencia a la insulina (RI). Entre los posibles mecanismos de inactivación están la nitrosilación y la glicosilación, siendo esta última de especial interés al haberse descrito un aumento de los productos de glicosilación avanzada (AGEs) en niños con RI.

#### Objetivos:

Estudiar los mecanismos moleculares postraduccionales que pudiesen estar afectando a la inhibición de la enzima catalasa en los niños/as obesos/as respecto a un grupo de voluntarios sanos.

#### Pacientes y métodos:

Se analizó la actividad enzimática de la catalasa en un grupo de 6 niños/as sanos, comparándose con la de un grupo de 23 niños/as obesos/as, de los cuales 12 presentaban RI. Se realizó la inmunoprecipitación de la enzima para después analizar mediante transferencia de western los niveles de glicosilación de la misma. Para el análisis de la modificación por nitrosilación se utilizó la técnica del Biotin-Switch. Finalmente, se midió la concentración de AGEs en plasma por ELISA.

#### Resultados:

Se confirma la inhibición enzimática de la enzima catalasa en el grupo de obesos, detectándose además una señal leve de modificación por glicosilación de la enzima catalasa en el grupo de los obesos con RI. La concentración de AGEs en plasma estaba incrementada en el grupo de obesos, especialmente en los que presentaban RI. De los datos obtenidos hasta ahora no hemos podido detectar alterado el patrón de nitrosilación de la enzima en ninguno de los grupos analizados.

#### Conclusiones:

La actividad catalasa eritrocitaria de los niños/as obesos con RI está inhibida y la glicosilación parece estar mediando en parte dicha inhibición.

#### P1/d2d3-047 Metabolismo y Nutrición

##### ESTUDIO PREDIKID: EVIDENCIAS ENTRE INGESTA DIETÉTICA Y CONSUMO DE AZÚCAR CON EL CONTENIDO DE GRASA HEPÁTICA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS CON SOBREPESO / OBESIDAD

L. Arenaza<sup>1</sup>, I. Díez López<sup>2</sup>, M. Medrano<sup>1</sup>, M. Osés<sup>1</sup>, L. Barrenechea<sup>3</sup>, I. Labayen<sup>4</sup>, F.B. Ortega<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra. Pamplona, <sup>(2)</sup>Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría.HU Araba. OSI Araba. Vitoria, <sup>(3)</sup>Departamento de Medicina. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. UPV/EHU. Vitoria, <sup>(4)</sup>Department of Health Sciences, Public University of Navarra, Pamplona, Spain, <sup>(5)</sup>PROMoting FITness and Health through physical activity research group (PROFITH), Department of Physical Education and Sports, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain

La prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) pediátrica ha aumentado en paralelo a la obesidad infantil. Los hábitos alimenticios, y par-



	Contenido en grasa hepática (%)						HOMA-IR					
	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P
Energía (kcal/día)	0.019	0.851	-	-	-	-	-0.063	0.520	-	-	-	-
Carbohidratos (g/día)	-0.125	0.433	-0.085	0.580	-0.545	0.587	-0.026	0.869	0.030	0.842	0.037	0.797
Grasa (g/día)	0.192	0.249	0.184	0.252	0.167	0.292	0.050	0.765	0.018	0.914	-0.013	0.932
Proteínas (g/día)	-0.114	0.422	-0.178	0.192	-0.150	0.268	-0.044	0.753	-0.089	0.513	-0.042	0.747
Fibra (g/día)	-0.140	0.179	-0.163	0.106	-0.162	0.103	0.003	0.979	-0.012	0.908	-0.011	0.909
Cereales (g/día)	-0.238	<b>0.021</b>	-0.194	0.055	-0.180	0.072	0.028	0.790	0.074	0.462	0.094	0.331
Frutas y verduras (g/día)	0.011	0.907	0.026	0.781	0.043	0.641	0.014	0.887	0.026	0.779	0.053	0.551
Pescado (g/día)	0.083	0.390	0.048	0.608	0.048	0.602	0.098	0.308	0.075	0.421	0.081	0.363
Carnicos (g/día)	0.036	0.743	0.020	0.855	0.019	0.856	-0.076	0.494	-0.128	0.241	-0.128	0.220

	Grasa hepática (%)						HOMA-IR					
	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P
SSB (g/d)	0.244	<b>0.013</b>	0.232	<b>0.016</b>	0.228	<b>0.016</b>	0.202	<b>0.042</b>	0.114	0.256	0.109	0.261
Azúcar de SSB (g/d)	0.247	<b>0.013</b>	0.236	<b>0.015</b>	0.230	<b>0.016</b>	0.204	<b>0.042</b>	0.112	0.269	0.107	0.274
DDS (g/d)	0.059	0.559	0.032	0.748	0.052	0.595	0.025	0.801	-0.087	0.384	-0.154	0.119
Azúcar de DDS (g/d)	0.066	0.513	0.039	0.693	0.058	0.560	0.029	0.771	-0.087	0.389	-0.153	0.123
Azúcares simples (g/d)	0.116	0.330	0.151	0.189	0.175	0.123	-	-	-0.137	0.246	-0.104	0.364
Azúc. añadidos (g/d)	0.202	0.085	0.183	0.108	0.213	0.058	0.195	0.272	-0.020	0.863	-0.045	0.690

tualmente los alimentos ricos en azúcar, podrían influir tanto en el contenido de grasa hepática como en la resistencia a la insulina.

#### Objetivos:

El objetivo del presente estudio fue examinar las asociaciones entre el consumo de alimentos (cereales, frutas y verduras, carne y derivados, lácteos, postres lácteos y sustitutos, pescado y mariscos, azúcares totales y azúcares añadidos) y la composición nutricional (macronutrientes y fibra), así como la influencia de las bebidas azucaradas (SSB sugar-sweetened beverages) y los postres y sustitutos lácteos (DDS dairy products and substitutes) en la grasa hepática y la resistencia a la insulina en niños con sobrepeso/obesidad.

#### Material y métodos:

Se evaluaron un total de 110 niños (10,6±1,1 años) con sobrepeso/obesidad de Araba. La ingesta dietética se evaluó mediante dos recuerdos de 24 horas no consecutivos. El contenido de grasa hepática se determinó mediante resonancia magnética y la resistencia a la insulina se examinó con el índice HOMA-IR. Se realizaron análisis de regresión lineal para examinar las asociaciones entre la ingesta dietética y el contenido de grasa hepática/HOMA-IR ajustando por posibles confusores (sexo, edad, ingesta energética, nivel educativo materno, adiposidad total y abdominal e ingesta de azúcar total de la dieta).

#### Resultados:

Se observaron asociaciones positivas entre el consumo de SSB y el azúcar procedente de SSB con el contenido de grasa hepática independientemente de las variables confusoras ( $\beta=0,202$  y  $\beta=0,204$  para SSB y azúcar en SSB respectivamente,  $P<0,05$  ajustado). Sin embargo, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el consumo de DDS o azúcar contenido en DDS u otros componentes dietéticos y el contenido de

grasa hepática. Finalmente, ningún componente dietético mostró asociaciones estadísticamente significativas con la resistencia a la insulina.

#### Conclusiones:

Estos resultados sugieren que tanto el consumo de SSB como su contenido en azúcar, pero no los DDS ni su azúcar, podrían estar asociados con un mayor contenido de grasa hepática en niños con sobrepeso y obesidad. Se deberían promover programas de intervención nutricional desde la infancia para mejorar los hábitos dietéticos y prevenir comorbilidades asociadas a la obesidad.

#### P1/D2d3-048 Metabolismo y Nutrición

#### PROYECTO LISA. NUEVO ENFOQUE Y ABORDAJE DEL SOBREPESO Y OBESIDAD INFANTIL

F.J. Nuñez Rodríguez<sup>1</sup>, A. Nieves Gil<sup>2</sup>, M.I. Quintanilla Sánchez<sup>3</sup>, A.M. Benito Cornejo<sup>4</sup>, K. Barainca Guarrochena<sup>5</sup>, I. Gorostiza Hormaetxe<sup>1</sup>, M. San Martín, Viana<sup>4</sup>, T. Martínez Pascual<sup>4</sup>, I. Martínez S. Maza<sup>4</sup>, N. Trebolazabala Quirante<sup>6</sup>, I. Santos G. de Vicuña<sup>6</sup>, A. Arriaga Bidaurreazaga<sup>6</sup>, J.L. Pérez Fernández<sup>7</sup>, N. Arana Aguirre<sup>8</sup>, M.E. Maraño González<sup>5</sup>, M.T. Bonet Romero<sup>5</sup>, B. Domínguez Frejo<sup>5</sup>, P. Herrera Gómez<sup>9</sup>, Y. Escanciano García<sup>10</sup>, G. Periañez Ecenarro<sup>3</sup>, C. Etxebarria Larrea<sup>3</sup>, C. Felicci<sup>11</sup>, R. Garagorri Arregi<sup>12</sup>, A. Fernández Alonso<sup>12</sup>, A. Cuadra Aguirre<sup>12</sup>, A. Ayuso Gallardo<sup>12</sup>, V. Beranda Gauna<sup>10</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Basurto. Bilbao, <sup>(2)</sup>CS Bolueta. Bilbao, <sup>(3)</sup>CS Santutxu. Bilbao, <sup>(4)</sup>CS Bombero Etxaniz. Bilbao, <sup>(5)</sup>Promoción de la Salud. Bilbao, <sup>(6)</sup>CS Deusto. Bilbao, <sup>(7)</sup>CS Zorroza. Bilbao, <sup>(8)</sup>CS La Peña. Bilbao, <sup>(9)</sup>CS Basurto. Bilbao, <sup>(10)</sup>CS Otxarkoaga. Bilbao, <sup>(11)</sup>CS Miribilla. Bilbao, <sup>(12)</sup>CS Uribarri. Bilbao.

#### Introducción:

El sobrepeso/obesidad infantil, es un prevalente problema de salud, de origen multifactorial y complejo abordaje, que pone el énfasis en el tratamiento dietético. La atención en consulta es individualizada, con niño tutorizado, al que se le ofrecen múltiples mensajes a veces de costosa interpretación y difícil cumplimiento.

El proyecto LISA plantea una actuación educativa en ámbito escolar, mediante propuestas simples y asumibles por niños y familias, en los dos aspectos que entendemos de mayor responsabilidad en la génesis del sobrepeso: consumo de golosinas-bebidas azucaradas/carbonatadas y el sedentarismo.



**Objetivos:**

Determinar prevalencia sobrepeso/obesidad en este rango de edad en nuestra comunidad.

Modificar rutinas de consumo de golosinas y sedentarismo que eviten el sobrepeso y/o su progresión a obesidad.

**Material/métodos:**

Intervención multiestamental (Pediatría-enfermería hospitalaria/EAP/Médicos Promoción de Salud del Ayuntamiento/Personal educativo) sobre 830 niños (10-12 años), 47% mujeres de 16 colegios públicos urbanos durante 6 meses.

Información mediante presentaciones audiovisuales interactivas con posterior refuerzo secuencial por los docentes. Se enseña el contenido calórico de las distintas golosinas y el valor de caminar y utilizar las escaleras en lugar del ascensor.

Evaluación somatométrica y encuestas a padres/niños de hábitos de consumos de golosinas, bebidas azucaradas-carbonatadas y movimiento pre-post intervención. Se entrega material motivacional durante el curso.

Gráficas Orbegozo 2010. IMC por cuartiles de edad.

VALORACIÓN CAMBIOS DE HÁBITOS EN SUS HIJOS								
PARAMETRO	SI	NO	MENOS	IGUAL	MÁS	NUNCA	A VECES	SIEMPRE
SE MUEVE MÁS EN GENERAL	66%	34%						
CAMINA MÁS QUE ANTES	64,7%	35,3%						
SUBE A CASA POR ESCALERAS						8,6%	72,3%	19,1%
COMPRA CANTIDAD CHUCHES			57,2	43,1%	1,2%			
GASTA DINERO EN CHUCHES			55,7%	43,1%	1,2%			
HA CAMBIADO TIPO DE CHUCHE	51,3%	48,7%						
CHUCHES MENOS CALÓRICOS	40,8%	34,8%					24,4%	
CONSUME BEBIDAS DULCES			61%	38,8%	2%			
UTILIDAD PROYECTO	96,3%	0,6%		3,1%				

**Resultados:**

Cambios rutinas-Valoración padres:

El 66% de los niños se mueven más y el 64,7% caminan más. El 19,1% utilizan siempre las escaleras y el 72,3% a veces. Compran menos chuches el 57,25 y el 55,7% gasta menos en ellos. El 40,8% selecciona chuches menos calóricos. El 61% beben menos bebidas dulces-carbonatadas.

**Somatometría:**

Niños: 28,1% sobrepeso/5,2% obesidad

Niñas: 18,1% sobrepeso/5,7% obesidad

Mejoría global con descenso del 0,4% de sobrepeso y 1,1% de obesidad.

Por grupos descenso del 13% del grupo de obesos, del 3% entre los de sobrepeso.

Importante variabilidad intercentros (11 disminuye).

**Comentarios:**

La actuación con propuestas simples y fácilmente entendibles-asumibles por los niños, sirve para modificar rutinas que en el tiempo, pueden tener gran

rentabilidad en la prevención del sobrepeso infantil. Realizarlo en el medio escolar facilita la difusión y comprensión del mensaje e interacción entre los niños.

**P1/d2d3-049 Crecimiento****EVOLUCIÓN CLÍNICA SEGÚN ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON rhGH**

S. Martínez Pasamar<sup>1</sup>, B. Miranda Alcalde<sup>1</sup>, A. Fernández González<sup>2</sup>, J.P. Loren Martín<sup>1</sup>, T. Núñez Rebollo<sup>1</sup>, A. Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital HM Montepríncipe. Boadilla del Monte. Madrid, <sup>(2)</sup>Biopharma. Madrid

**Introducción:**

El tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH) se utiliza en distintas patologías que afectan a la talla inicial y pronóstico final del niño.

La repuesta al tratamiento depende, entre otros, de su correcta administración.

**Objetivos:**

1º Determinar el impacto sobre la talla y velocidad de crecimiento por subgrupos de adherencia al tratamiento con rhGH (<85%, 85-95%, >95%).

**Métodos:**

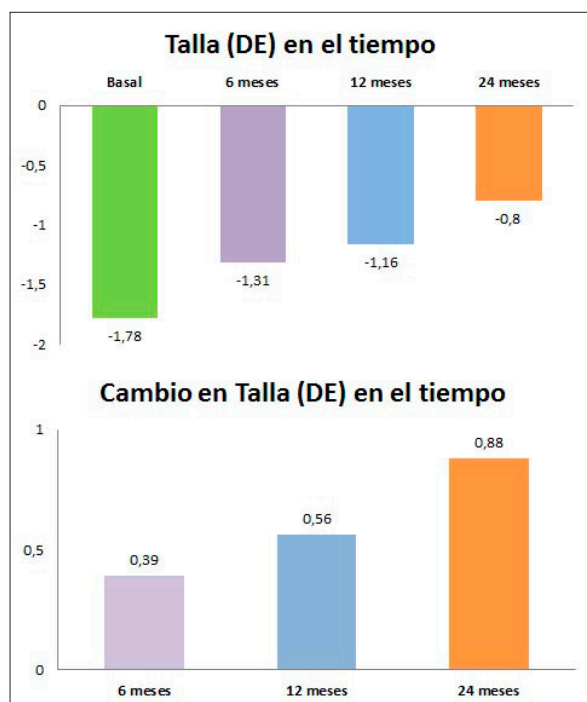
Se plantea un estudio descriptivo retrospectivo sobre la adherencia al tratamiento con rhGH. Se incluyen 44 pacientes (38.7% prepuberales y 61.3% puberales; 47.8% niños y 52.2% niñas). Se estudian a los 6, 12 y 24 meses de inicio del tratamiento.

La adherencia se obtiene del dispositivo electrónico de autoinyección de cada paciente; definida porcentualmente como número de días que se administran inyecciones con respecto a los días de tratamiento programado. Los datos relacionados con la evolución clínica se obtienen de historias clínicas y se comparan con el Estudio transversal español de crecimiento 2010.

**Resultados:**

La media de la velocidad de crecimiento global es máxima a los 6 meses  $4.67 \pm 1.17$  DE y disminuye a los 12 meses a  $2.89 \pm 1.39$  DE y a los 24 a  $2.34 \pm 1.4$  DE. Se observa un patrón similar en todos los subgrupos de adherencia.

Con respecto a la talla, se parte de una media global basal de  $-1.78 \pm 0.42$  DE y se objetiva mejoría progresiva de  $0.39 \pm 0.08$  DE,  $0.56 \pm 0.12$  DE y  $0.88 \pm 0.23$  DE, a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. Al analizar los subgrupos de adherencia al final del periodo de estudio, se observa que la mejoría con una adherencia de 85% es de  $0.59 \pm 0.14$  DE, con 85-95% es de  $0.96 \pm 0.29$  DE y con >95% de adherencia es de  $0.81 \pm 0.22$  DE.



#### Conclusiones:

1. Los sistemas electrónicos de autoinyección de rhGH facilitan el estudio de la adherencia, permitiendo optimizar el tratamiento ofrecido.
2. La velocidad de crecimiento es máxima al comienzo del tratamiento.
3. La media de talla presenta una mejoría a los 24 meses de tratamiento de  $0.9 \pm 0.39$  DE, siendo más alta en el subgrupo de pacientes que tuvieron una adherencia de 85-95% ( $0.96 \pm 0.29$  DE).

#### P1/d2d3-050 Crecimiento

##### ESTUDIO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (rhGH)

B. Miranda Alcalde<sup>1</sup>, S. Martínez Pasamar<sup>1</sup>, A. Fernández González<sup>2</sup>, T. Núñez Rebollo<sup>1</sup>, J.P. Lorén Martín<sup>1</sup>, A. Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>HM Montepíncipe. Boadilla del Monte. Madrid, <sup>(2)</sup>Biopharma. Madrid

#### Introducción:

El tratamiento rhGH se utiliza en distintas patologías que afectan a la talla inicial del niño y/o a su predicción de talla adulta.

La respuesta al tratamiento depende, entre otros, de su correcta administración.

#### Objetivos:

- 1º Determinar niveles de adherencia al tratamiento con rhGH.
- 2º Evolución de parámetros analíticos (IGF-1 e

IGFBP-3) por subgrupos de adherencia (<85%, 85-95%, >95%).

#### Métodos:

Se plantea un estudio descriptivo retrospectivo sobre la adherencia al tratamiento con rhGH. Se incluyen 44 pacientes (38.7% prepuberales y 61.3% puberales; 47.8% niños y 52.2% niñas). Se estudian a los 6, 12 y 24 meses de inicio del tratamiento.

La adherencia se obtiene mediante el dispositivo electrónico de autoinyección de cada paciente; definida porcentualmente como número de días que se administran inyecciones con respecto a los días de tratamiento programado. Los datos de IGF-1 e IGFBP-3 se obtienen de las historias clínicas y se contrastan con sus correspondientes valores de referencia según sexo y estadio puberal.

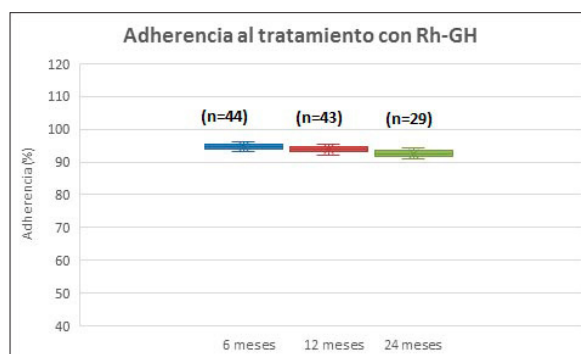
#### Resultados:

1º La media de adherencia es alta a lo largo de todo el periodo de estudio, aunque con valores máximos en los primeros 6 meses ( $94.7 \pm 1.6\%$ ) e inferiores progresivamente a los 12 ( $93.8 \pm 1.6\%$ ) y a los 24 meses ( $92.6 \pm 1.8\%$ ). Al analizarla según sexo y desarrollo puberal se observan resultados similares entre sus correspondientes subgrupos, obteniendo datos discretamente mejores en las niñas y en puberales, en todos los periodos de estudio.

2º IGF-1 presenta valores normales en el 90% de las mediciones y altos en el 10% e IGFBP-3 presenta valores en rango en el 57% y altos en el 43%. No se relacionan con el estadio puberal del paciente ni el grado de adherencia al tratamiento.

#### Conclusiones:

1. Los sistemas electrónicos de autoinyección de rhGH facilitan el estudio de la adherencia, permitiendo optimizar el tratamiento ofrecido.
2. La adherencia al tratamiento con rhGH es alta, sin encontrar diferencias según estadio puberal o sexo.
3. Se obtienen niveles de IGF-1 normales a lo largo del tratamiento con IGFBP-3 normal o alto.



**P1/d2d3-051 Crecimiento****ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO Y DE ADHERENCIA EN HORMONA DE CRECIMIENTO SEGÚN PRESENTACIÓN GALÉNICA ESTUDIO *IN VIVO* VS *IN VITRO***

I. Díez López<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, I. Lorente Blázquez<sup>1</sup>, A. Cristina Mínguez<sup>2</sup>, C. Martínez Martínez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Araba. OSI Araba. Vitoria, <sup>(2)</sup>Servicio de Farmacología. Hospital Universitario Araba. OSI Araba. Vitoria

Actualmente en España, el tratamiento con GH está aprobado para uso hospitalario con diferentes formulación es monodosis (JM), viales multidosis (VM) y sistemas con dispositivos electrónicos de autoinyección (DE).

Los tratamientos a largo plazo, conlleva la falta de adherencia a GH en pacientes pediátricos, se ha estimado una falta de adherencia entre el 5 y el 82%.

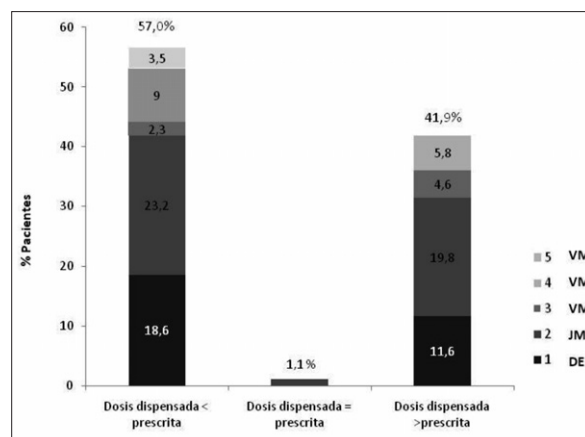
El objetivo principal de este estudio es realizar un análisis comparativo de costes y pérdida de producto entre las diferentes presentaciones de GH aprobadas en España en pacientes pediátricos. Como objetivo secundario se pretende observar diferencias de eficacia en el tratamiento con GH, en base a las diferencias en las dosis prescritas y dispensadas detectadas según presentación. Se compara con el estudio *in vitro* del ISCIII (Informe IPE 2013/70).

Estudio retrospectivo, observacional, en el que se realizó un análisis comparativo de las dosis y los costes de la GH prescrita por el endocrino y la dispensada en el servicio de farmacia a lo largo de 12 meses. Variables: sexo, edad, patología, niveles de IGF-1. IMMULITE 2000 IGF-1. PIL2KGF-17. Se estimó el impacto económico que supondría la administración del total de mg prescritos utilizando exclusivamente cada una de las presentaciones de GH. test (X2) para muestras apareadas (n<30).

**Resultados (tabla):**

Diferencia entre la dosis de GH prescrita y la dispensada en el servicio de farmacia según las presentaciones de GH (3 subtipos de VM) empleadas y según la patología para la que se prescribe el tratamiento.

La presentación de GH con la que los mgs prescritos se aproximan más a los dispensados es la de JM seguido muy de cerca por los DE. Aquel con el que se obtiene una mayor diferencia con las formulaciones VM. Se presentan así mismo datos de adherencia según indicación y fórmula galénica.



Perdida estimada de mgrs dispensados de 7.536 euros/año (impacto económico) considerando el uso exclusivo de cada una de las presentaciones de GH con menos pérdidas. El estudio coincide con resultados *in vitro* Informe IPE 2013/70.

**P1/d2d3-052 Crecimiento****INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE LOS 2 PRIMEROS AÑOS**

L. Lahilla Cuello<sup>1</sup>, A. de Arriba Muñoz<sup>2</sup>, B. Floriano Ramos<sup>2</sup>, G. Miguel Llordes<sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>2</sup>, J. Labarta Aizpun<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, <sup>(2)</sup> Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:**

La mala respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) en ocasiones es debido a una mala adherencia al tratamiento.

**Objetivos:**

Analizar la relación entre la adherencia al tratamiento y la respuesta al mismo durante el primer y segundo año de tratamiento con GH en pacientes con talla baja. Encontrar los factores que determinan una mayor velocidad de crecimiento durante el 1º año de tratamiento.

**Material y métodos:**

El estudio incluye 48 pacientes (64,6% mujeres, 35,4% varones) con talla baja agrupados en "déficit de GH" (58,3%) o "pequeños para la edad gestacional (41,7%)", con edades comprendidas entre 3 y 15 años en tratamiento con rhGH con el dispositivo Easypod Connect. Se mide la adherencia al tratamiento (% dosis administradas) en un periodo de dos años. La información se obtiene del sistema informático de registro de Easypod. Se describen variables antropométricas (talla en valor absoluto y desviación estándar score (SDS)), velocidad de crecimiento en valor absoluto y SDS) y variables

analíticas (valores de IGF-1 e IGFBP-3) al inicio y a lo largo del tratamiento, y se analiza su relación con la adherencia. Se realiza un estudio multivariante de buena respuesta al tratamiento.

#### Resultados:

En la tabla 1 se describen los cambios en las variables clínicas y analíticas en los diferentes momentos del tratamiento (al inicio, a los 6 meses, al año y a los dos años), así como la adherencia al tratamiento. No existen diferencias estadísticamente significativas entre adherencia y aumento de SDS talla, aumento de la velocidad de crecimiento o aumento de los niveles de IGF-1. Los pacientes con mayor adherencia presentan mayor elevación de IGFBP3 a los 2 años de tratamiento ( $p=0,041$ ). Una menor edad al inicio del tratamiento, una mayor desviación estándar de la talla genética y un mayor nivel de IGF-1 al inicio del tratamiento determinan una mayor velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento.

Variables estudiadas	Tiempo de evolución											
	0			+6 meses			+1 año			+2 años		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad (años)	48	7.88	3.9	48	8.26	3.9	40	9.00	3.8	15	8.71	3.8
SDS talla	48	-2.52	0.4	48	-2.31	0.4	40	-2.03	0.5	15	-1.61	0.5
V. crec. (cm/año)	48	5.42	1.7	48	8.19	2.0	40	8.35	1.6	15	7.76	2.5
SDS V. crec.	48	-1.35	1.5	48	1.36	1.9	40	1.94	2.1	15	2.60	2.1
IGF-1 (ng/mL)	48	123.1	68.	48	280.0	180.	36	279.5	159.	15	256.5	116.
IGFBP-3 (microgr/mL)	48	3.95	1.3	48	5.91	5.0	36	5.41	1.3	14	5.13	1.6
Adherencia (% dosis completas)				48	98.14	2.2	39	96.92	5.3	14	95.44	7.6

#### Conclusiones:

En este estudio, los pacientes tratados con rhGH presentan muy buena adherencia al tratamiento durante los dos primeros años del mismo y no se han encontrado diferencias entre el grado de adherencia y la respuesta al tratamiento.

#### P1/d2d3-053 Tiroides SÍNDROME DE COWDEN

I. Lázaro Rodríguez, L. Garzón Lorenzo, J. Cruz Rojo, M.M. Martínez López, L. Lerma Roso, J. Sánchez del Pozo

Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

#### Introducción:

El síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN (PHTS) engloba cuatro síndromes clínicamente diferenciados, asociados con mutaciones germinales en el gen supresor de tumores PTEN (10q23.3). Uno de estos síndromes es el Cowden (OMIM #158350), caracterizado por la presencia de múltiples hamartomas y alto riesgo de desarrollar tumores benignos y malignos de tiroides, mama y

endometrio que suelen aparecer a partir de los 20 años de edad. El riesgo de presentar cáncer de tiroides es del 35%, siendo casi siempre de tipo folicular (raramente papilar y nunca medular).

#### Caso clínico:

Adolescente mujer remitida a los 15 años por presentar 3 nódulos tiroideos palpables en contexto de disfunción tiroidea (hipertiroidismo subclínico). La ecografía de tiroides muestra una glándula aumentada de tamaño con nódulos sólidos tiroideos bilaterales con aumento de la vascularización y calcificaciones, el mayor de ellos de 42 mm de eje mayor. Se realiza PAAF de las lesiones con resultado de neoplasia tiroidea de patrón folicular (categoría IV de Bethesda). Se realiza tiroidectomía total diagnosticándose de adenoma folicular de tiroides. Un mes después de la cirugía se diagnostica una masa abdominal dependiente de ovario. Se realiza aneختomía bilateral con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado en ambos anejos y útero; en la muestra se objetiva una pérdida de expresión de PTEN. Ante la sospecha de síndrome de Cowden se secuencía el gen PTEN encontrándose un cambio en heterocigosis (c.406T>C) descrito previamente como patogénico e implicado en la aparición de este síndrome. Se completa la cirugía con histerectomía total y tumorectomía de una lesión en mama derecha compatible con lesión fibroepitelial compleja. Recibe tratamiento quimio y radioterápico posterior.

#### Conclusiones:

El síndrome de Cowden se hereda de forma autosómica dominante por lo que es importante ofrecer consejo genético a los familiares de los pacientes diagnosticados y realizar screening en los portadores de mutaciones para la detección precoz de los tumores asociados a este síndrome. Así, se recomienda ecografía de tiroides anual en menores de 18 años y mamografía y ecografía transvaginal anual en mujeres a partir de los 30 años.

#### P1/d2d3-054 Tiroides HIPERTIROIDISMO EN LA INFANCIA: REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA DE 20 CASOS

B. Floriano Ramos, L. Lahilla Cuello, L. Cuadrado Piqueras, M. Ferrer Lozano, A. de Arriba Muñoz, JI. Labarta Aizpún

Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

#### Objetivo:

Estudiar las características de los pacientes con hipertiroidismo controlados en nuestro centro.

#### Métodos:

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo, re-



gistrados en la base de datos de la unidad de endocrinología pediátrica de un hospital terciario.

Se analizan la forma de presentación clínica y analítica, la etiología y la evolución de estos pacientes.

#### Resultados:

Se evaluaron 20 pacientes (2 con hipertiroidismo neonatal transitorio, 2 con bocio multinodular, 14 con enfermedad de Graves Basedow y 2 con autoinmunidad positiva). El 75% fueron niñas. La edad media al diagnóstico (excluyendo los 2 pacientes con hipertiroidismo neonatal) fue de  $11,73 \pm 2,4$  años. El 55% tenía antecedentes familiares de patología tiroidea y el 15% asociaban otra enfermedad autoinmune, padeciendo uno de ellos síndrome de Down.

El 70% presentaban síntomas típicos de la enfermedad: nerviosismo (57%), insomnio (36%), taquicardia/palpitaciones (36%) y astenia (21,5%). En la exploración el 70% presentaban bocio y el 45% exoftalmos.

En la tabla 1 se reflejan las características analíticas al diagnóstico. El 90% presentan anticuerpos positivos. Se realizó ecografía en 18 pacientes, encontrándose patrón nodular en 4 de ellos.

	Media $\pm$ DS	Rango	Valores de normalidad
TSH (microUI/mL)	$0,06 \pm 0,13$	[0,01-0,6]	0,34-5,6
T4 libre (ng/dL)	$3,77 \pm 1,5$	[0,95-7,8]	0,58-1,64
Ac. Antitiroglobulina (UI/mL)	$138,76 \pm 283,36$	[0,9-915,6]	0-4
Ac. Antiperoxidasa (UI/mL)	$618,78 \pm 1136,16$	[0,5-4532]	0-9
Ac. Anti receptor TSH (UI/L)	$12,5 \pm 9,3$	[0,3-30,3]	0-1,8

Tabla 1. Estudio de función tiroidea al diagnóstico.

Se inició tratamiento antitiroideo (metimazol) en el 90% y en el 75% se asociaron inicialmente betabloqueantes. No se han registrado efectos adversos severos. La duración media del tratamiento médico fue de 27 meses. El tiempo de negativización de los anticuerpos anti-receptor TSH fue  $31 \pm 27$  meses.

8 pacientes presentaron recidiva, con un tiempo medio de  $3,5 \pm 6,2$  meses tras el fin de tratamiento. En 5 casos se realizó tiroidectomía total. El 35% precisaron tratamiento sustitutivo con levotiroxina tras una evolución de  $3 \pm 2,5$  años.

#### Conclusiones:

La clínica de hipertiroidismo y el bocio suponen la forma más frecuente de presentación de la enfermedad en pediatría. La etiología más frecuente es la enfermedad de Graves. El tratamiento de elección son los antitiroideos, con buena respuesta inicial pero con alta tasa de recidiva al suspender el mismo, reservando en nuestro centro la cirugía para los casos con mala evolución.

#### P1/d2d3-055 Tiroides

#### SÍNDROME EUTIROIDEO ENFERMO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO

J. Domínguez Riscart, N. Itza Martín, C. Mora Palma, M. Sellers Carrera, P. de la Oliva Senovilla, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz. Madrid

#### Introducción:

El síndrome de eutiroideo enfermo implica alteraciones en el patrón tiroideo en pacientes previamente normofuncionantes, que padecen una enfermedad sistémica aguda o crónica. Esta situación se puede considerar como proceso fisiológico adaptativo correlacionándose el grado de disfunción tiroidea con peor pronóstico de su proceso intercurrente.

#### Materiales y métodos:

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con patrón hormonal eutiroideo enfermo ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) que fueron interconsultados al servicio de endocrinología pediátrica entre enero de 2016 y diciembre de 2017. Objetivo: describir las características de los pacientes que han presentado alteración del perfil tiroideo durante su ingreso en UCIP y el patrón analítico encontrado.

#### Resultados:

Se incluyeron 19 pacientes con patrón de hipotiroidismo central (que no presentaban previamente al proceso intercurrente), 57,6% niños y con mediana de edad de 5.5 años (1-10), siendo 13 (68.4%) mayores de 2 años. El 73,4% de los pacientes presentaban enfermedad crónica (los hemato-oncológicos eran el grupo más frecuente, con un 57.1%) y 10 de los 19 (52,6%), eran pacientes trasplantados.

La mediana de días de ingreso en UCIP fue de 20 días (7- 44). Un 73,7% de los pacientes con alteraciones tiroideas presentó fallo hemodinámico, el 94,6% precisó fármacos inotrópicos y el 21% asistencia en ECMO. 17 de los 19 pacientes, tenían fármacos que podían interferir en el metabolismo tiroideo (el 94,1% recibía corticoides).

Los niveles de T4 y TSH se encontraban en la mayoría de los casos por debajo de la normalidad con mediana de T4 de 0,78 ng/dL (0,67-0,86) y TSH de 0,37mcUI/mL (0,13-0,53). El 52% recibió tratamiento hormonal sustitutivo. De los 19 pacientes, fallecieron 7 (36.8%). De los 12 restantes, 8 (60%) fueron seguidos en las consultas externas de endocrinología pediátrica manteniéndose tratamiento sustitutivo en tan sólo 2 de ellos con normalización del perfil tiroideo en el resto.

#### Conclusiones:

En nuestra serie el síndrome eutiroideo enfermo se



da en la mayoría de los casos en pacientes con enfermedad crónica y/o trasplantados. Existe mortalidad elevada, aun mayor en trasplantados. Se precisan más estudios para conocer mejor los factores que influyen en el pronóstico de este tipo de pacientes.

#### **P1/d2d3-056 Gónadas**

##### **PUBERTAD PRECOZ: UNA PATOLOGÍA FRECUENTE EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL**

P. García Navas<sup>1</sup>, S. Chica Martínez<sup>2</sup>, I. Amich Alemany<sup>2</sup>, M. Ruíz Del Campo<sup>2</sup>, J.J. Revorio González<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Pediatría. Hospital San Pedro. Logroño, <sup>(2)</sup>Hospital San Pedro. Logroño

#### *Introducción:*

La pubertad precoz es una patología frecuente en las consultas de Endocrinología Infantil. Presenta una incidencia de 1/5000-1/10000 y con un claro predominio femenino. El inicio de la pubertad ha sufrido una aceleración secular en los últimos años.

#### *Material y métodos:*

Estudio observacional retrospectivo de todos los niños remitidos por su MAP a las Consultas de Endocrinología Infantil por pubertad precoz durante un periodo de ocho años, entre los años 2007 y 2015. Para el análisis estadístico se utiliza el programa estadístico SPSS.

#### *Resultados:*

Se obtuvieron un total de 236 pacientes, 95.7% mujeres y 4.7% varones (11). Presentaron una edad media de 8 años, mínima de 6 y máxima de 11.9 años. El 89.8% son de raza caucásica, 4.2% sudamericana, 2.5% africana, 2.5% árabe y 0.8% asiática. Un 3.4% son adoptados, un 5.9% presentaban enfermedades crónicas y un 4.2% antecedentes de pubertad precoz los padres. El motivo de derivación fue 55.1% telarquia, 25.8% telarquia con pubarquia, 13.6% pubarquia, 2.5% axilarquia y 3% menarquia. No se han encontrado resultados estadísticamente significativos entre las características en el momento de derivación y recibir o no tratamiento con análogo GnRH.

Presentaban cifras de estradiol medio de 20 pg/mL y una edad ósea adelantada más de 2 años el 16.1%. En un 46.1% se realizó ecografía abdominal, obteniéndose en un 9.7% ecografías puberales. Resonancia magnética cerebral se realizó en 8.5%, de los cuales 1.3% (3) resultó patológica (2 adenomas pituitarios y 1 quiste temporal). Recibieron tratamiento con análogo GnRH el 38.6%, con duración media de 1.43 años. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre los que

presentaban una edad ósea adelantada y recibir tratamiento con análogo. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de estradiol y recibir o no tratamiento.

#### *Conclusiones:*

Los pacientes derivados por pubertad precoz presentan en muchas ocasiones variantes del desarrollo puberal o pubertades adelantadas. En nuestro trabajo no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la pubertad precoz y la obesidad, adopción o raza. Es necesario un estudio completo ya que puede ser el primer síntoma de otra patología a nivel del SNC, suprarrenal o gonadal.

#### **P1/d2d3-057 Gónadas**

##### **DISTANCIA ANOGENITAL (DAG) Y EXPOSICIÓN PRENATAL A CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES (COPs) EN LA COHORTE INMA ASTURIAS**

A.C. Rodríguez Dehli<sup>1</sup>, M. Garcia Villarino<sup>2</sup>, I. Riaño Galán<sup>3</sup>, A. Fernández-Somoano<sup>4</sup>, A. Tardón<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario San Agustín. Servicio de Pediatría. Avilés, <sup>(2)</sup>Universidad de Oviedo. Oviedo, <sup>(3)</sup>HUCA. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Universidad de Oviedo, <sup>(4)</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Universidad de Oviedo

#### *Introducción:*

La DAG es una referencia anatómica sexualmente dimórfica que se desarrolla en respuesta a la señalización hormonal y la respuesta del órgano final durante la vida fetal, periodo especialmente sensible a la exposición a disruptores endocrinos.

#### *Objetivos:*

Analizar la concentración de COPs en gestantes, la DAG en sus hijos y determinar si existe asociación entre ambos.

#### *Material y método:*

En la cohorte INMA Asturias (n=485) se han medido COPs en mujeres embarazadas. Se midió la DAG en los hijos a los 18 meses y 4 años. Se realizó un análisis descriptivo y regresión lineal. Se han utilizado modelos para analizar la asociación entre los COP y la distancia anogenital. Las variables independientes fueron los COP. La exposición a los COPs se midió en el suero materno entre la semana 9-13 de embarazo y se ajustó por los lípidos.

#### *Resultados:*

Se dispone de medida de DAG en 43 niños de la cohorte a los 18 meses y en 382 niños a los 4 años, 201 niños y 181 niñas, representados en las figuras 1 y 2. La DAG media (DE) a los 18 meses en las

Figura 1. Distribución de la DAG por sexo a los 18 meses

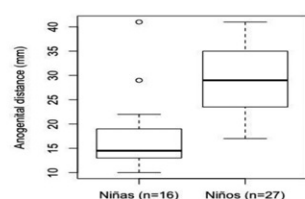


Figura 2. Distribución de la DAG por sexo a los 4 años

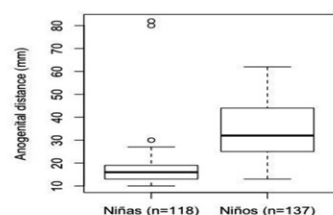


Tabla 1. Asociación entre la concentración de COPs y DAG a los 18 meses en un modelo de regresión lineal

COP	Media Geométrica (95%CI)	Expresado en ng/g lípido			
		Crudo		Ajustado **	
		$\beta$	95%CI	$\beta$	95%CI
<b>Suero Materno</b>					
HCB	Niños	79.57 (51.39, 123.2)	-0.01 (-0.06, 0.03)	-0.02 (-0.06, 0.03)	
	Niñas	63.14 (35.72, 111.61)	-0.02 (-0.10, 0.07)	-2.28 (-0.05, 0.05)	
4,4'-DDD	Niños	1.41 (0.78, 2.53)	-1.16 (-2.80, 0.48)	-1.32 (-2.89, 0.24)	
	Niñas	1.28 (0.69, 2.34)	-6.89 (-13.08, -0.68)	-2.28 (-7.18, 2.62)	
2,4'-DDD	Niños	0.76 (0.67, 0.86)	-22.49 (-42.72, -2.25)	-21.57 (-41.24, -1.89)	
	Niñas	0.75 (0.70, 0.80)	-46.88 (-147.09, 53.32)	51.98 (-23.39, 127.36)	
PCB-28	Niños	2.84 (1.63, 4.94)	-0.10 (-1.16, 0.96)	-0.02 (-1.07, 1.02)	
	Niñas	4.74 (2.32, 9.67)	-0.71 (-2.12, 0.70)	-0.21 (-1.07, 0.66)	
PCB-52	Niños	1.54 (1.36, 1.75)	-11.03 (-20.94, -1.10)	-10.57 (-20.22, -0.92)	
	Niñas	1.53 (1.44, 1.63)	-22.99 (-72.12, 26.14)	25.49 (-11.47, 62.45)	
PBDE-99	Niños	0.39 (0.26, 0.58)	-3.01 (-5.46, -0.56)	-3.12 (-5.34, -0.89)	
	Niñas	0.90 (0.50, 1.65)	-0.83 (-3.84, 2.19)	0.23 (-1.89, 2.36)	

\*\*Ajustado por altura al nacer en niños y por altura a los 18 meses en niñas

**Conclusiones:** El dimorfismo sexual de DAG en humanos evidencia que este resultado puede responder a la exposición intrauterina a agentes hormonalmente activos. Se encontró asociación entre la DAG a los 18 meses de edad y la exposición a 2,4-DDD, PCB-52 y PBDE-99 en niños y 4,4-DDD en niñas, y sin asociación con el resto de COP.

niñas fue 17,31 (7,88) mm y en los varones 29,15 (6,67) mm y a los 4 años 16 mm (10,6) en niñas y 32,0 (11,4) en los niños. Hemos realizado un modelo de regresión lineal simple para cada COP para niños y niñas, por separado, a los 18 meses. En la Tabla 2 se muestran los resultados de cada modelo, tanto crudo como ajustado por la longitud al nacimiento. El análisis a los 4 años está aún pendiente. Conclusiones: El dimorfismo sexual de DAG en humanos evidencia que este resultado puede responder a la exposición intrauterina a agentes hormonalmente activos. Se encontró asociación entre la DAG a los 18 meses de edad y la exposición a 2,4-DDD, PCB-52 y PBDE-99 en niños y 4,4-DDD en niñas, y sin asociación con el resto de COP.

## P1/d2d3-058 Gónadas

### ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL: APORTACIÓN A LA CARACTERIZACIÓN GENÉTICA MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE MÉTODOS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

I. Martínez de La Piscina Martín, G. Pérez de Nanclores Leal, A. Rodríguez Estevez, A. Aguayo Calceña, L. Castaño González, A. García, R. Martínez, I. Urrutia, G. Grau, I. Rica, A. Vela, J. Santamaría, C. Fernández Ramos, E. Artola, C. Flück, I. Esteve, M. Cruz Almaraz, L. Cacho, J. M. Rial Rodríguez, L. Forga, M.C. Alonso Cerezo, M. Alonso Blanco

Investigación en Genética y Control de Diabetes y Enfermedades Endocrinas. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces. UPV/EHU. CIBERER. CIBERDEM. Barakaldo

#### Introducción:

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) constituyen un amplio rango fenotípico en los que existe una discordancia entre el sexo cromosómico, gonadal o fenotípico. La causa genética es altamente heterogénea y aunque en las últimas dos décadas se han descrito más de 60 genes asociados con la determinación sexual, diferenciación sexual e hipogonadismo, únicamente el 10-20% de dichos pacientes recibe diagnóstico genético.

El desarrollo de nuevas tecnologías como la secuenciación masiva (NGS) y los arrays de hibridación genómica (CGH array) han permitido ampliar el conocimiento sobre etiología de las ADS y la identificación de nuevos genes.

#### Objetivo:

El objetivo del presente estudio es la caracterización molecular de pacientes con diagnóstico de ADS mediante el uso de NGS y CGH array.

#### Material:

Se han estudiado 62 pacientes con diagnóstico de ADS y diagnóstico genético negativo en el estudio de genes candidatos.

#### Métodos:

Se ha utilizado secuenciación masiva (NGS) utilizando un panel de genes. Los resultados se han confirmado por secuenciación Sanger o mediante un CGH array en los casos de variaciones en el número de copias (CNV). Se ha realizado un análisis in silico de las variantes identificadas no descritas previamente para determinar su patogenicidad.

#### Resultados:

El análisis mediante NGS ha permitido identificar variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los genes CYP17A1, HAR, POR, MAMLD1, NR5A1, SRD5A2, GATA4, LHCR y CYP21A2 en 17 pacientes.

Además, se han encontrado variantes de significado incierto en los genes MAP3K1, WT1, MAMLD1, ATRX y CBX2 en 5 pacientes.

#### *Conclusión:*

Se ha realizado un probable diagnóstico genético en el 28% de los pacientes con diagnóstico de ADS utilizando un panel de genes.

En un alto porcentaje de casos la causa permanece desconocida, son necesarios estudios de otros genes para poder esclarecer la causa genética de su enfermedad.

#### **P1/d2d3-059** *Crecimiento*

##### **TRATAMIENTO CON GH EN PACIENTES CON ALTERACIONES DEL GEN SHOX: NUESTRA EXPERIENCIA**

*M. Aguabella Font, M.J. Romero Egea, A. Escribano Muñoz, J.M. Martos Tello, F.J. Cazaña Coy, M. Martínez Bautista*

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

#### *Introducción:*

Las alteraciones del SHOX son indicación para tratamiento con GH desde 2008. Los avances en genética molecular y el impulso del proyecto crecemos en 2015, han facilitado su identificación.

#### *Objetivo, material y métodos:*

Estudio descriptivo y análisis estadístico de nuestros pacientes con alteración del SHOX y su respuesta al tratamiento.

#### *Resultados:*

Identificadas 8 mutaciones distintas del gen SHOX en 18 pacientes. 6 no precisan tratamiento (50% niñas, 50% varones). 8 están en tratamiento actualmente.

Tres pacientes han completado el crecimiento. Talla final en p7 (mediana), (media  $5'6 \pm 1'89$ DE), ganancia media de talla  $+0'47 (\pm 0'21)$ DE.

11 pacientes han recibido tratamiento (73% niñas, 27% varones). Edad media al inicio: 9 años 8 meses ( $\pm 1$  año 6 meses). Todos presentaban un ratio EO/EC  $\geq 1$ , con un PTA patológico previo al tratamiento ( $< -2$ DE).

7 pacientes han completado un año de tratamiento. Talla media inicial:  $-1'95 (\pm 0'55)$ DE; PTA  $-3'10 (\pm 0'94)$ DE. Evolución: ganancia  $+0'84 (\pm 0'41)$ DE de talla; ganancia de  $+1'54 (\pm 0'68)$ DE de PTA. VC media de  $+3'17 (\pm 1'66)$ DE, suponiendo una ganancia de  $+4'03 (\pm 2'44)$ DE respecto al inicio.

5 pacientes han completado dos años de tratamiento. Talla media inicial:  $-1'91 (\pm 0'64)$ DE, PTA  $-2'88 (\pm 0'80)$ DE. Evolución: talla media al 2º año  $-0'98 (\pm 0'81)$ DE, ganancia  $+0'92 (\pm 0'60)$ DE respecto al inicio; PTA  $-1'27 (\pm 0'97)$ DE, ganancia  $+1'61$ DE ( $\pm 1'06$ ) respecto al inicio. VC de  $+0'77 (\pm 1'44)$ DE el 2º año.

Para el análisis estadístico hemos relacionado las variables de respuesta (VC y ganancia de talla el 1º y el 2º año) entre sí y con aquellas que pudieran influenciar en la respuesta al tratamiento (sexo, tipo de mutación, talla al inicio, edad al inicio, PTA al inicio, VC al inicio y afectación de segmentos corporales), encontrando una relación estadísticamente significativa entre: mayor ganancia de talla el 2º año con respecto a mayor ganancia de talla el 1º año; mayor ganancia de talla el 1º año respecto a menor edad y menor talla al inicio; así como mayor ganancia de VC el 1º año y peor PTA al inicio.

#### *Conclusión:*

en nuestra serie observamos una respuesta global al tratamiento, comparable con los resultados descritos en la bibliografía, aunque sería necesario incluir a más pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para aumentar la potencia del estudio.

#### **P1/d2d3-060** *Crecimiento*

##### **RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON DISCONDROSTEOSIS DE LERI-WEILL Y PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER**

*R. Gastón Téllez, M.E. Álvaro Toquero, M.C. De Mingo Alemany, M. Rodríguez Martínez, S. León Carriñena, F. Moreno Macián*

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia*

#### *Introducción:*

La haploinsuficiencia del gen SHOX es la causa del hipocrecimiento de los pacientes con discondrosteosis de Leri-Weill y en las pacientes con síndrome de Turner.

#### *Material y métodos:*

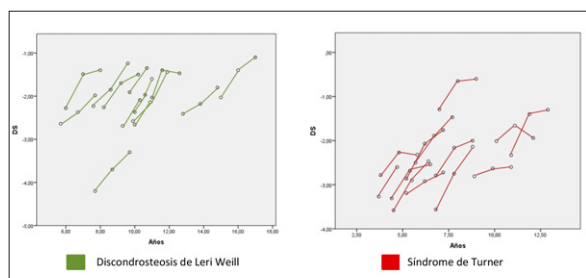
Estudio descriptivo de pacientes con síndrome de Turner (ST) y discondrosteosis de Leri-Weill (DLW) tratados con hormona de crecimiento, seguidos en la actualidad en la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario. Todas las variables tienen una distribución normal, por lo que se describen con media y desviaciones estándar (DS).

#### *Resultados:*

Muestra de 13 pacientes con DLW, de los cuales 4 han recibido un año de tratamiento y 9 han recibido dos años. La edad de inicio del tratamiento con GH fue de  $9.42 \pm 5.55$  años, con una edad ósea de 8.16

$\pm 2.81$  años. La dosis inicial fue de  $0.036 \pm 0.05$  mg/kg/día. La talla se situaba al inicio del tratamiento en  $-2.48 \pm 0.58$  DS. La ganancia de talla en DS al año se situó en  $0.53 \pm 0.17$  y a los dos años en  $0.82 \pm 0.2$ .

Muestra de 12 pacientes con ST, de las cuales 1 ha recibido un año de tratamiento y 11 han recibido dos años. La edad de inicio fue de  $6.38 \pm 2.34$  años, con una edad ósea de  $6.13 \pm 2.6$  años. La dosis inicial fue de  $0.0358 \pm 0.07$  mg/kg/día. La talla al inicio del tratamiento fue de  $-2.79 \pm 0.65$  DS y la ganancia de talla fue de  $0.59 \pm 0.21$  DS al año y de  $0.77 \pm 0.39$  DS a los dos años.



#### Conclusiones:

De acuerdo con lo descrito previamente en la literatura, se observa una respuesta similar al tratamiento con hormona de crecimiento en las pacientes con ST y los pacientes con DLW, produciéndose una mayor ganancia de talla durante el primer año de tratamiento (discretamente superior a 0.5 DS). Éste fenómeno es más acusado en las pacientes con síndrome de Turner mientras que en los pacientes con DLW la ganancia de talla es más uniforme.

#### P1/d2d3-061 Crecimiento

##### ALTERACIÓN EN EL GEN SHOX: ¿SON ÚTILES LOS SCORES PARA SU DIAGNÓSTICO?

E.N. Rodilla Rojo<sup>1</sup>, M. Álvarez Castaño<sup>2</sup>, L. Gómez Recio<sup>1</sup>, J.P. López Siguero<sup>2</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>2</sup>, S. Sánchez Moreno<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca,

<sup>(2)</sup>Hospital Materno Infantil de Málaga. Málaga

#### Introducción:

En los últimos años se está estudiando la relación del gen SHOX en la talla baja idiopática (TBI). Para seleccionar los candidatos a estudio de este gen, existe un score que se basa fundamentalmente en el fenotipo y proporciones corporales. Sin embargo, la experiencia nos dice que existe una gran variabilidad, sin relación genotipo-fenotipo aparente.

#### Objetivos:

Presentar varios casos familiares diagnosticados de alteración del gen SHOX que no entrarían dentro del score propuesto para ello.

#### Resultados:

Primer caso: mujer, 13 años, seguida en consultas por talla baja con antecedente de PEG. Padre con talla en  $-2.58$ DS, sin desproporción corporal. Recibió tratamiento con GH suspendida por aceleración de edad ósea. Durante las revisiones no se objetivaron desproporciones corporales. Continuó seguimiento hasta finalización de crecimiento, donde se objetivó una braza disminuida. Se estudió el gen SHOX objetivándose una variante en el exón 3 en heterocigosis que también presentaba el padre. No presentaba alteraciones radiológicas.

Segundo caso: varón, 13 años, en seguimiento por talla en p2-3. Estudio de talla baja sin hallazgos. Padres con talla normal. Como único antecedente destaca hermana con talla final de 145 cm por lo que se decide estudio de gen SHOX, objetivándose delección en heterocigosis de región PAR1 flanco 3' distal. Ambos progenitores pendientes de estudio.

Tercer caso: varón, 9 años, en seguimiento por talla baja con estudio dentro de la normalidad. Como único antecedente talla paterna  $-2.6$  DS, sin desproporción. Se solicitó estudio de gen SHOX objetivándose duplicación de región PAR1, en probable relación con talla baja. Padre con misma alteración. Cuarto caso: niña derivada a nuestra consulta por antecedente de primas y tía con talla baja y deformidad de madelung diagnosticadas de alteración en gen SHOX. La paciente presenta una talla normal en  $-1.3$  DS, sin desproporciones corporales. Se solicita estudio de gen SHOX objetivándose misma alteración que sus familiares. Padres con talla normal, sin desproporción.

#### Conclusiones:

Dado que según muchos estudios, el gen SHOX estaría relacionado con la TBI y dada su gran variabilidad fenotipo-genotipo, habría que replantearse cuándo y a quiénes realizar el estudio antes de calificar a un paciente como TBI.

#### P1/d2d3-062 Crecimiento

##### DIFERENCIAS ENTRE EL CRECIMIENTO EN LA DEFICIENCIA AISLADA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO TRATADA Y EN LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA TRATADA Y NO TRATADA

A.B. Ariza Jimenez<sup>1</sup>, J.P. López Siguero<sup>2</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba, <sup>(2)</sup>Hospital Materno infantil. Málaga

#### Introducción:

La baja especificidad de las pruebas diagnósticas en la deficiencia de hormona del crecimiento podría suponer resultados diferentes a los esperados en una cohorte tratada con tratamiento sustitutivo, debido a los falsos positivos.



**Objetivos:**

Evaluar el crecimiento de niños con deficiencia aislada de GH tratados con GH en comparación con niños con talla baja idiopática tratados y no tratados.

**Métodos:**

Estudio observacional-ambispectivo de pacientes menores de 14 años tratados en nuestro centro en los últimos 14 años por deficiencia aislada de GH (Grupo A), que se definió como la respuesta de GH a dos pruebas de estimulación inferiores a 7,4 mg/dl, en comparación con los diagnosticados de talla baja idiopática tratados (Grupo B) y los no tratados con GH (Grupo C).

**Resultados:**

Se estudiaron 67 pacientes varones en el Grupo A, que mostraron una ganancia de altura total de 1,24 DE, que es 0,27 DE menor que la talla diana. El grupo B incluyó 30 niños, que mostraron una ganancia de talla de 1,47 DE. Hubo una mejora en la altura final de acuerdo con la talla diana de 0,29 DE, y de acuerdo con el pronóstico de talla de 0,78 DE. 42 niños fueron estudiados en el Grupo C. Estos niños mostraron una mejora de 0,37 DE respecto a la talla inicial, aunque no alcanzaron la talla diana (diferencia de 0,59 DE). Finalmente, ambos grupos tratados (A y B) mostraron tallas finales normales (-1,52SD y -1,31SD), mientras que el grupo C mostró una talla final más baja (-2,03SD). Tabla 1.

Tabla 1. Comparación tallas finales de niños con talla baja idiopática con crecimiento espontáneo vs déficit de GH y talla baja idiopática tratados con GH

	DGH tratados (n 67)	TBI tratada <sup>1</sup> (n 40)	TBI no tratada <sup>2</sup> (n 42)
Edad inicial	9,99	11,1	10,8
Edad inicio pubertad	12,5	13,4	13,2
Talla inicio	-2,76	-2,78	-2,4
Talla diana	-1,25	-1,6	-1,44
Pronóstico talla adulta	-1,22	-2,09	-2,03
Talla pubertad inicial	-1,96	-2,38	-2,74
Ganancia puberal	24,96	26,3	23,75
Talla final	-1,52	-1,31	-2,03

1. Adult Height in Children with Idiopathic Short Stature Treated with Growth Hormone. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13(9):1595-602.  
2. Evolución espontánea de la talla baja idiopática. Análisis de un grupo de 42 niños hasta talla final. An españoles pediatria. 1998;48(3):2616

**Conclusiones:**

La altura final del Grupo A es similar a la altura final en el Grupo B, sin ninguna diferencia estadística, mientras que ambos grupos (A y B) son más altos que el Grupo C.

**P1/d2d3-063 Crecimiento****HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN SHOX EN NUESTRO CENTRO**

S. Álvarez Álvarez<sup>1</sup>, N. García González<sup>2</sup>, F. García Urruzola<sup>2</sup>, I. Riaño Galán<sup>2</sup>, I. Hernando Acero<sup>2</sup>, B. Huidobro Fernández<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Pediatría. Oviedo, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo

**Introducción:**

El gen SHOX está localizado en la región pseudoautosómica de los cromosomas X e Y y su haploinsuficiencia puede causar desde talla baja aislada hasta displasia ósea. La expresividad clínica es muy variable, siendo característico el acortamiento mesomérico de extremidades y la deformidad de Madelung, que habitualmente se desarrollan de forma progresiva durante la infancia.

**Objetivo:**

Analizar los datos clínicos y actitud terapéutica de los casos de haploinsuficiencia del gen SHOX en nuestro centro.

**Material y métodos:**

Estudio retrospectivo de casos de haploinsuficiencia del gen SHOX en menores de 14 años en nuestro centro en la última década. Se han estudiado variables fenotípicas, antecedentes familiares y resultados genéticos.

**Resultados:**

Se han registrado 11 casos, el 72,7% mujeres, y la mediana de edad al diagnóstico fue 8,16 años ( $\pm 3,58$ ). El principal motivo de consulta fue talla baja (6/11), seguido de antecedentes familiares (4/11) y acortamiento de extremidades (1/11). El Z-score de talla al diagnóstico fue  $-2,32 (\pm 0,67)$  DS, presentando 6 de ellos talla  $< -2$  DS, dentro de los cuales, uno tenía talla baja muy patológica ( $-3,52$  DS); el Z-score de IMC se situó en  $+1,47 (\pm 1,26)$  DS. El 72,7% asociaban acortamiento de extremidades y el 54,5% deformidad de Madelung. La media de puntuación de score de Rappold fue 11 puntos. En el 81,8% se encontraron rasgos fenotípicos compatibles en los progenitores (54,5% en el padre). El 91% presentaba además otros familiares afectos. En el estudio genético se identificaron deleciones del gen SHOX en el 63,6%, y en el resto mutaciones puntuales. La media de la talla diana fue 153,73 cm en niñas y 162,03 cm en niños. Recibieron tratamiento con hormona de crecimiento (GH) 6 pacientes, todos menores de 10 años. Las principales razones de no tratamiento fueron crecimiento completado (1/11) y talla al diagnóstico  $> -2$  DS (4/11).

**Conclusiones:**

Ante un niño con talla baja es importante valorar las proporciones corporales tanto en ellos como en los padres, ya que pueden orientar el diagnóstico hacia la haploinsuficiencia del gen SHOX. Debe valorarse la posibilidad de tratamiento con GH y realizar consejo genético.



**P1/d2d3-064 Crecimiento****DEFICIENCIA HORMONAL MÚLTIPLE. IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS MUTACIONES EN GLI2**

L. Castro Feijóo<sup>1</sup>, J. Barreiro<sup>1</sup>, P. Cabanas<sup>1</sup>, F. Barros<sup>3</sup>, M. Pombo<sup>4</sup>, L. Loidi<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC. IDIS, <sup>(2)</sup>U. Medicina Molecular. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, <sup>(3)</sup>Dpto de Pediatría. Universidad de Santiago de Compostela. IDIS. Santiago de Compostela.

**Introducción:**

Mutaciones en GLI2 se han relacionado recientemente con anomalías en el desarrollo de la hipófisis anterior, panhipopituitarismo y holoprosencefalia. Anoftalmía, aplasia heminasal, anomalías del arco branquial y polidactilia también se han descrito asociadas al fenotipo general.

**Objetivo:**

Identificación de la etiología genética en la deficiencia hormonal múltiple (DHM).

**Metodología:**

a) Pacientes: Caso 1. Varón con clínica y estudios bioquímicos concordantes con DHM. Microgenisotomía. Polidactilia postaxial. Epilepsia y retraso global del desarrollo. Inicio de tratamiento sustitutivo hormonal en el primer año de vida. RNM: Ausencia de tallo hipofisario, neurohipófisis ectópica.

Caso 2: Niña con clínica y estudios bioquímicos concordantes con DHM. Diagnóstico e inicio de tratamiento tardío. Facies peculiar. RNM: Ausencia de tallo hipofisario, neurohipófisis ectópica.

b) Estudio molecular: Búsqueda de mutaciones mediante secuenciación NGS (Ion ProtonSystem, SureSelectXTCustom Agilent) en la región codificante y las regiones intrónicas flanqueantes de los genes asociados a panhipopituitarismo: HEXS1, LHX3, LHX4, OTX2, POU1F1, PROP1, FGF8, FGFR1, GLI2, GLI3, GPR161, IGSF1, SOX2 y SOX3. Para la interpretación de variantes se siguieron las guías de la ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics).

**Resultados y discusión:**

Se encontraron 2 mutaciones no descritas con anterioridad en GLI2. En el paciente 1, la NM\_0052270.4:c.3670C>T (p.Gln1224\*) (chr2:121747160), en heterocigosis. Esta variante consiste en la aparición de un codón de parada prematuro que da lugar a una proteína truncada; por ende es patogénica. Mutaciones truncadoras, como este caso, presentan anomalías hipofisarias, facies peculiar y polidactilia, más que

holoprosencefalia. En la paciente 2 se encontró la NM\_0052270.4:C.1978G>A (p.Ala660Thr) (chr2:121743875), en heterocigosis. Las predicciones in silico del efecto de esta variante sugieren que es patogénica.

**Conclusión:**

1) Se han identificado dos mutaciones en GLI2, descritas por primera vez, en dos pacientes con deficiencia hormonal múltiple.

2) La caracterización clínica y el estudio molecular con tecnologías de secuenciación masiva y el uso de panel de genes, además de una minuciosa caracterización clínica, permite la identificación de la etiopatogenia de la DHM, favorece la búsqueda de relaciones fenotipo-genotipo; así como un adecuado consejo genético.

**P1/d2d3-065 Crecimiento****¿ES FIABLE DETERMINAR LA TALLA DIANA MEDIANTE VALORES REFERIDOS?**

P. Ruiz Ocaña<sup>1</sup>, D. González Diego<sup>2</sup>, A. Alonso Ojembarrena<sup>2</sup>, P. Salazar Oliva<sup>2</sup>, M. Lubián Gutiérrez<sup>2</sup>, A.M. Lechuga Sancho<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, <sup>(2)</sup>Hospital Univ. Puerta del Mar. Cádiz

**Introducción y objetivos:**

En la valoración de la talla baja es fundamental conocer la talla diana (TD), calculada a partir de la talla de los progenitores. Dado que no siempre es factible, evaluamos la validez de utilizar los valores de talla referidos por los padres y las madres.

**Métodos:**

Estudio descriptivo a 68 familias valoradas en consultas de endocrinología pediátrica del Hospital Puerta del Mar de Cádiz durante los meses de julio a septiembre de 2017, cumplimentando ambos el siguiente cuestionario por separado: ¿Qué estatura cree que tiene? ¿Cuánto cree que mide su pareja? ¿Se ha medido usted en los últimos 5 años? Posteriormente ambos fueron medidos en tallímetro de precisión estableciendo la talla diana real (TDR).

Con estos datos calculamos la TD con medida materna y referida paterna (TDM), la TD con medida paterna y referida materna (TDP), y la TD referida por ambos (TDE). Calculamos la correlación entre éstas y la TDR.

**Resultados:**

Con respecto a la TDR, La TDE presenta una diferencia media de -1.11 cm (IC-1.55; -0.67), la TDM una diferencia media de -0.08 cm (IC-0.44; +0.60), y la TDP una diferencia media de -1.7 cm (IC-2.33;

+1.23). Las tres estimaciones poseen una buena concordancia estadística con la real ( $p < 0.0001$ ). Considerando un error de 2 cm como inaceptable y que un error superior a tres cm supondría casi 1 DE de diferencia en la talla adulta, encontramos que el 25% de las TDM tendría un error superior a 2 cm, y superior a 3 cm en el 13%. El 40% de las TDPs tendrían un error superior a los 2 cm, y superior a 3 cm en el 26%. En el caso de las TDEs, el 35% erraría por más de 2 cm, y el 18% por más de 3. No encontramos diferencias entre familias que acudían por talla baja o por otros motivos.

#### Conclusiones:

Aunque las madres son más fiables estimando la talla de los padres, debemos considerar como clínicamente inaceptables las valoraciones que no incluyan las mediciones de ambos progenitores.

#### P1/d2d3-066 Crecimiento

##### ESTUDIO SISTEMÁTICO PROSPECTIVO DE FONDO DE OJO PREVIO Y POSTERIOR AL INICIO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN 290 PACIENTES

E. Mogas Viñals<sup>1</sup>, N. Martín Bague<sup>2</sup>, A. Campos Martorell<sup>2</sup>, M. Clemente León<sup>2</sup>, D. Yeste Fernández<sup>2</sup>, A. Carrascosa Lezcano<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Vall d'Hebron. Endocrinología Pediátrica. Barcelona, <sup>(2)</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

#### Introducción:

La hipertensión intracraneal idiopática (HII) es una entidad poco común en la infancia. Se caracteriza por la presencia de signos y síntomas de aumento de presión intracraneal con exploración neurológica (salvo posible paresia del VI nervio craneal), estudio del líquido cefalorraquídeo y neuroimagen normales.

La asociación entre HII y el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) fue descrita por primera vez en 1993 por la Food and Drug Administration y está demostrada. Se estima una incidencia total aproximada de entre 0,025-0,03% de los tratamientos. Habitualmente se produce pocas semanas tras el inicio de tratamiento y su suspensión revierte la sintomatología. La exploración del fondo de ojo permite su diagnóstico.

#### Material y métodos:

Estudio descriptivo prospectivo realizado por oftalmólogo pediátrico. Exploración del fondo de ojo previo a inicio y a los 3 meses de tratamiento con GH a pacientes con talla baja y los siguientes diagnósticos: déficit de GH ( $n=238$ , 82%), de entre los cuales idiopático (IGHD) en 162 (55%) y asociado a otras enfermedades o comorbilidades en 87 (30%), pequeño para edad gestacional ( $n=33$ , 11%), sín-

drome de Prader-Willy ( $n=3$ , 1%) y mutación en gen SHOX ( $n=5$ , 1.7%).

#### Resultados:

Se incluyen 308 pacientes, de los que concluyen seguimiento 290. 4 pacientes (1.3%) presentaron papiledema tras inicio de GH: 2 pacientes con déficit de GH en contexto de síndrome poli-malformativo, 1 paciente con panhipopituitarismo secundario a tumor de sistema nervioso central y portador de derivación ventrículo-peritoneal y 1 paciente con IGHD con antecedente de HII previa.

#### Conclusión:

En pacientes asintomáticos, sin antecedentes de HII y con IGHD no estimamos necesaria la exploración del fondo de ojo tras inicio de tratamiento con GH.

#### P1/d2d3-067 Crecimiento

##### CONCORDANCIA DEL NUEVO ESTÁNDAR DE DETERMINACIÓN DE IGF1 (IMMULITE®) RESPECTO AL ANTERIOR

S. Sánchez Moreno<sup>1</sup>, C. Sánchez-Villares Lorenzo<sup>1</sup>, P. González<sup>1</sup>, Ml. Hernández Cerdeño<sup>2</sup>, M. Martín Alonso<sup>1</sup>, P. Prieto Matos<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Complejo Asistencial Universitario. Salamanca, <sup>(2)</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria. Salamanca

#### Introducción:

Los inmunoanálisis de IGF1 han adaptado un nuevo estándar (WHO NIBSC IS 02/254) para establecer los niveles de esta hormona implicada en el crecimiento. Immulite®, uno de los inmunoanálisis más utilizados, recientemente se ha adaptado a este nuevo estándar con nuevos valores de normalidad cuya validez se ha puesto en duda.

#### Objetivo:

Analizar la concordancia de las concentraciones de IGF1 con el nuevo método respecto al antiguo.

#### Material y métodos:

Se realiza un estudio descriptivo trasversal en el que se recogen sueros de 113 sujetos. Se evalúa la concentración de IGF1 mediante los dos métodos y se analiza la concordancia de ambos métodos mediante el SPSS aplicando la correlación de Pearson, coeficiente de correlación intraclase y el método gráfico de Bland Altman.

#### Resultados:

Los niveles de IGF1 con el nuevo método son más bajos comparándolos con el antiguo ( $138,3 \pm 13,0$  ng/ml vs  $183,0 \pm 17,2$  ng/ml;  $p < 0,001$ ), demostrando unas diferencias medias de  $56,8 \pm 46,4$  ng/ml.

Se demuestra la existencia de una correlación positiva ( $p < 0,001$ ) con un índice de correlación de 0,996.

El grado de concordancia entre ambas pruebas es de 0,994. El coeficiente de correlación intraclase es de 0,904 (95%: 0,30-0,97). El gráfico de Bland-Altman y el gráfico de relación respecto a la línea de igualdad muestra unas diferencias que se van incrementando cuanto mayores son las concentraciones de IGF1, demostrándose unos límites de concordancia entre ambos valores que oscila entre -36,2 y 149,6 ng/ml, y encontrando que el 95,6% de los puntos se encontraba dentro de los límites óptimos.

Se realiza un modelo de regresión simple entre ambos métodos cuya fórmula es "(nuevo método)= 6,053 + 0,754 (antiguo método)"

#### Conclusiones:

Los niveles de IGF1 son más bajos con el nuevo método pero muestran una correlación y una concordancia muy buenas respecto al antiguo pudiendo predecirse fiablemente los datos del nuevo método. Los datos tienen una discordancia proporcional, en valores bajos es mínima y va aumentando a medida que las concentraciones son mayores.

#### P1/D2d3-068 Crecimiento

##### FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

M. Martínez Barahona<sup>1</sup>, M.B. Raina<sup>2</sup>, M.L. Granada<sup>1</sup>, J. Nieto-Moragas<sup>1</sup>, M. Murillo<sup>1</sup>, J. Bel<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>H. Germans Trias i Pujol. Barcelona, <sup>(2)</sup> Becaria Fundación Leo Messi

#### Introducción:

La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en niños con talla baja es muy variable. El objetivo de nuestro estudio es determinar qué factores van a influir significativamente en la respuesta a GH en estos pacientes.

#### Material y Métodos:

Estudiamos 84 niños prepuberales: 55% varones y 45% mujeres. 46 niños (55%) fueron diagnosticados de déficit de GH y 19 de RCIU (23%). Se determinaron: edad, peso, talla, IMC, talla diana y edad ósea basales. También velocidad de crecimiento (VC) e IGF-1 pretratamiento y al año de tratamiento. Valoramos los cambios de VC y de IGF-1, expresados en SDS por edad y sexo.

Se valoró la asociación entre los diferentes parámetros mediante análisis univariado. Los parámetros que mostraron relación significativa en este análisis ( $p < 0.05$ ) se incluyeron en un análisis de regresión múltiple.

#### Resultados:

Al inicio del tratamiento la edad cronológica fue

de  $6,06 \pm 0,32$ , la edad ósea de  $3,93 \pm 1,89$ . El IMC SDS fue de  $0,24 \pm 0,92$ , la talla SDS de  $-2,86 \pm 0,67$  y la talla diana SDS de  $-0,95 \pm 0,69$ . La VC inicial SDS fue de  $-0,92 \pm 2,23$  y de IGF-1 SDS de  $-0,69 \pm 1,16$ .

Tras un año de tratamiento, con una dosis mediana de GH de 0,25mg/kg/semana se determinaron los cambios de VC SDS e IGF-1 SDS.

En la regresión univariada, el incremento de VC se correlacionó significativamente con VC inicial, IGF-1 inicial e incremento IGF-1. Los cambios de IGF-1 se relacionaron con edad cronológica, edad ósea inicial y VC inicial.

En la regresión múltiple, el incremento de IGF-1 se explicó de forma independiente por la IGF-1 SDS inicial ( $b = -0,501$ ,  $p = 0,001$ ) y VC SDS inicial ( $b = -0,156$ ,  $p = 0,041$ ). El único predictor independiente del incremento de VC fue la VC SDS inicial ( $b = -1,137$ ,  $p < 0,001$ )

A partir del primer año de tratamiento con GH y durante los siguientes 4 años, los valores de VC SDS e IGF-1 SDS se mantuvieron estables.

#### Conclusión:

Observamos mayor incremento de velocidad de crecimiento tras el tratamiento con GH, en niños con menor VC inicial. El incremento de IGF-1 fue mayor cuanto menores fueron la IGF-1 y VC inicial.

#### P1/d2d3-069 Diabetes

##### HETEROGENICIDAD FENOTÍPICA EN FAMILIAS CON MUTACIONES DOMINANTES EN EL GEN ABCC8

R. Martínez Salazar<sup>1</sup>, A. Aguayo Cálcena<sup>1</sup>, I. Urrutia Etxebarria<sup>1</sup>, A. Vela Desojo<sup>2</sup>, C. Fernández-Ramos<sup>3</sup>, L. Castaño<sup>1</sup>, A. Rodríguez<sup>4</sup>, J. Santamaría<sup>5</sup>, I. Martínez de LaPiscina<sup>6</sup>, A. García-Castaño<sup>6</sup>, B. Blanco Samper<sup>7</sup>, R. Espino<sup>8</sup>, G. Lou<sup>9</sup>, M. Bonet<sup>10</sup>, M. Murillo Valles<sup>11</sup>

<sup>(1)</sup>Grupo de Investigación de Endocrinología y Diabetes. IIS Biocruces. CIBERDEM. CIBERER. UPV-EHU. Barakaldo, Endocrinología Pediátrica, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, <sup>(3)</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Basurto. Bilbao, <sup>(4)</sup>Endocrinología Pediátrica. HU Cruces. Barakaldo, <sup>(5)</sup>Dpto Endocrinología. HU Cruces. Barakaldo, <sup>(6)</sup>IIS Biocruces. Barakaldo, <sup>(7)</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. H Ntra Sra del Prado. Talavera de la Reina. Toledo, <sup>(8)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. HU Valme. Sevilla, <sup>(9)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. HU Miguel Servet. Zaragoza, <sup>(10)</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>(11)</sup>HU Germans Trias i Pujol, Badalona

**Introducción:**

Clásicamente, la diabetes neonatal se asocia con mutaciones activantes en los canales de potasio sensibles a ATP (KATP). Por el contrario, mutaciones inactivantes en los canales KATP (genes KCNJ11 y ABCC8) se asocian con cuadros de hiperinsulinismo congénito (HI). En el HI las mutaciones en ABCC8 son la causa más frecuente y pueden ser recesivas o dominantes, habiéndose descrito recientemente que mutaciones dominantes pueden asociarse con diabetes en el adulto.

**Objetivo:**

Caracterización clínica y genética de familias con hiperinsulinismo y diabetes, asociado a mutaciones dominantes en el gen ABCC8.

**Materiales y Métodos:**

Se han estudiado 5 familias, con HI y diabetes en el caso índice y/o en su familia. Se realiza el estudio genético por NGS y/o secuenciación Sanger (ABCC8 RefSeqNM\_001287174.1).

**Resultados:**

Se han identificado en 5 familias mutaciones dominantes (en heterocigosis) en el gen ABCC8. Todos los casos índices presentaron un HI leve con buena respuesta al diazóxido.

1. Un caso con mutación de novo (p.Thr1516Ala), presentó HI transitorio que ha progresado a diabetes a partir de los 5 años.
2. Una mujer de 56 años con episodios de hipoglucemias recurrentes y crisis epilépticas, también presenta la mutación p.Ile1512Thr. La alteración la hereda su hijo, que presentó hipoglucemias en la infancia, diabetes y obesidad en la adolescencia y actualmente hipoglucemias esporádicas. Tres casos heredan la mutación por vía materna:
3. El paciente con mutación p.Tyr1354Asn, presenta un HI leve y continua con diazóxido a dosis bajas. Hereda la mutación de su madre y su abuela diagnosticadas de diabetes.
4. El lactante de 3 meses con hipoglucemias recurrentes, hereda la mutación (p.Glu1507Lys) de su madre que presentó hipoglucemias a los 13 meses, hipoglucemias no filiadas en la etapa adulta y diabetes gestacional. Además, otros familiares afectados de diabetes por la vía materna también presentan la mutación.
5. El neonato con HI y alteración p.Ile1512Thr, hereda la mutación de su madre que presentó diabetes gestacional y actualmente hipoglucemias esporádicas.

**Conclusiones:**

Algunas mutaciones dominantes en ABCC8 se asocian con un fenotipo variable dentro de un mismo individuo e incluso dentro de la misma familia, que incluye HI y/o evolución a diabetes.

**P1/d2d3-070 Genética****IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS MUTACIONES EN MAP3K1 EN PACIENTES CON ADS 46,XY**

S. Benito Sanz<sup>1</sup>, C. Mora Palma<sup>2</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>3</sup>, M. Clemente León<sup>4</sup>, D. Yeste Fernández<sup>4</sup>, I. González Casado<sup>5</sup>, M. Fernández Cancio<sup>6</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz (HULP). CIBERER. ISCIII. Madrid, <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. INGEMM. Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid, <sup>(3)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid, <sup>(4)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, <sup>(5)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid, <sup>(6)</sup>Laboratorio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron. CIBERER. ISCIII. Barcelona.

**Introducción:**

El gen MAP3K1 (Mitogen-Activated Kinase Kinase Kinase, MIM600982) codifica una proteína implicada en la regulación de vías de señalización importantes en las diferentes etapas de embriogénesis. Mutaciones en heterocigosis se han asociado con anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY. Estas mutaciones son de ganancia de función produciendo desequilibrio en el balance de expresión de genes necesarios para el desarrollo testicular/ovárico. Los fenotipos asociados presentan clínica variable pudiendo encontrar pacientes con genitales externos masculinos (hipospadias y/o criptorquidia y/o escroto bifido) a pacientes con disgenesia gonadal pura.

**Objetivo/Pacientes/Metodología:**

Se realiza una búsqueda de variantes en MAP3K1 en 145 pacientes con ADS 46,XY secuenciados mediante un panel diseñado de NGS-DSDSeqV1.0 en la plataforma NextSeq. Análisis bioinformático con herramientas propias e Illumina. Estudio de patogenicidad y frecuencias alélicas mediante herramientas bioinformáticas de predicción de patogenicidad y bases de datos poblacionales, respectivamente. Confirmación de variantes observadas por secuenciación Sanger.

**Resultados:**

Identificamos siete variantes en MAP3K1 en nuestra cohorte de ADS 46,XY. p.Gly616Arg, ya descrita previamente como patogénica; cinco nuevas, p.Arg54Gln, p.Pro210Ser, p.Asn382Ser, p.Cys635Arg, p.Asp1222Val; posiblemente patogénicas y sin frecuencia alélica poblacional y p.Glu1187Ala, con una frecuencia poblacional ~0.02%. Tres, p.Arg54Gln, p.Pro210Ser, p.Gly616Arg; identificadas en pacientes con genitales externos masculinos (con hipospadias y/o micropene y/o hipospadias) y p.Asn382Ser,



p.Cys635Arg, p.Asp1222Val; en pacientes con genitales externos femeninos y disgenesia gonadal pura (uno con gonadoblastoma). El fenotipo de la paciente con p.Glu1187Ala no cosegrega con los ya asociados a MAP3K1. Estas variantes requieren de análisis funcional y la realización de un estudio familiar tanto molecular como clínico para determinar su patogenicidad.

#### Conclusiones:

Se han identificado seis mutaciones, cinco de ellas nuevas en MAP3K1 como posible causa de ADS 46,XY (50% con disgenesia gonadal pura/50% con hipospadias y/o micropene y/o criptorquidia). Para determinar si estas variantes son la causa del fenotipo en nuestros pacientes además de estudios funcionales, será necesario realizar una amplia evaluación clínica de los afectados y de su familia debido a la variabilidad fenotípica que presentan los casos con alteraciones en MAP3K1. Mutaciones en MAP3K1 deben ser consideradas en el amplio espectro fenotípico de las ADS 46,XY.

#### P1/D2d3-071 Genética

##### SITUACIÓN ACTUAL DE PACIENTES ADULTAS AFECTAS DE SÍNDROME DE TURNER EN TENERIFE

E. Márquez Mesa, J. G. Oliva García, J.M. Rial Rodríguez, A. Portela Liste

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

#### Introducción/ objetivos:

El síndrome de Turner (ST) comprende un grupo de anomalías cromosómicas sexuales de presentación clínica heterogénea. El objetivo de este estudio es conocer la situación clínica actual, sociolaboral, seguimiento médico y percepción de salud de las pacientes afectas de ST en Tenerife.

#### Material y métodos:

Estudio retrospectivo de pacientes afectas de ST seguidas en Endocrinología Pediátrica en nuestro centro (n=19). Se realizó entrevista telefónica recogiendo datos demográficos, situación laboral, educativa, estado de salud actual, seguimiento médico y cuestionario de salud SF-36.

#### Resultados:

edad 36.3±9.2 años. Cariotipo: mosaicismo (47.4%); 45X0 (52.6%). Todas las pacientes fueron tratadas con hormona de crecimiento (GH<9: edad de inicio 10.1±4.1 años, dosis 40.2±9.5 mcg/kg/día; duración 6.5±2.7 años, edad ósea de suspensión 14.7±0.7 años. Talla adulta final de 151±7.9 cm. Recibieron tratamiento con oxandrolona el 36.8%. Se realizó inducción puberal en el 94.7% de las pacientes: edad de inicio 11.9±0.8 años, edad ósea

de inicio 13.4±1.9 años, edad menarquia 15.6±2.7 años. Patología más prevalente: hipogonadismo (94.7%), osteoporosis/ osteopenia (52.6%), hipotiroidismo (52.6%), obesidad (42.1%), dislipemia (42.1%), litiasis renal (26.3%), HTA (21.1%), otitis de repetición (21.1%), linfedema congénito (21.1%), fracturas óseas (10.5%). Seguimiento clínico: endocrinología (47.4%), ginecología (31.6%), atención primaria (21%). Nivel de formación: primaria (23%), bachillerato/FP (38.5%), universitaria (38.5%). Laboralmente activas (92.3%). Domicilio: familiar (61.5%), pareja (23.1%), solas (15.4%). Pareja actualmente (23.1%) e hijos (10.5%). Estilo de vida: exfumadoras (21.1%), ejercicio (30.8%). Resultados del test SF-36 (ver tabla anexa). La existencia de fracturas óseas fue la única comorbilidad que se asoció significativamente con peor puntuación en el test de calidad de vida (p=0.005).

	Media de la desviación de la puntuación del test respecto a p50
Función física	0.25 SD
Rol físico	0.29 SD
Dolor	-0.13 SD
Salud general	-0.43 SD
Vitalidad	-0.11 SD
Función social	-0.42 SD
Rol emocional	-0.09 SD
Salud mental	0.21 SD
Resultado global	-0.06 SD

#### Conclusiones:

Los resultados obtenidos de talla final adulta en pacientes tratadas con GH no difieren de los resultados descritos en otras series. La patología más prevalente es el hipogonadismo seguida de osteoporosis. El seguimiento es heterogéneo. Se observa mayor tendencia a la dependencia de progenitores y ausencia de pareja. La calidad de vida percibida por las pacientes con ST es similar a la población general. Las fracturas óseas se relacionan significativamente con peor calidad de vida.

#### P1/D2d3-072 Genética

##### VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE NOONAN EN UNA FAMILIA CON LA MISMA MUTACIÓN EN EL GEN PTPN11

P.S. Ventura Wichner<sup>1</sup>, S. Andreu Cortes<sup>2</sup>, Z. Bosch<sup>1</sup>, M. Torres Lacruz<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona, <sup>(2)</sup>Departament de Genetica, Mdb laboratoris S.A. Barcelona



**Introducción:**

El Síndrome de Noonan (SN) (OMIM 163950) es un desorden autosómico dominante con incidencia estimada en 1/1000-2500 recién nacidos vivos. La penetrancia del SN es completa pero con expresividad muy variable. Un 50% de estos pacientes presentan mutaciones en el gen PTPN11 (OMIM 176876) (12q24.1), alterando la funcionalidad de la proteína SHP-2. Esta proteína participa en diversos procesos de proliferación, diferenciación y supervivencia celular al regular vías de señalización del RAS/MAPK. Los pacientes con SN presentan un amplio rango de características clínicas y genéticas, compartidas con otros síndromes, formando parte de las llamadas Rasopatías debido a la vía de señalización que afectan.

**Métodos:**

Estudio observacional en el que participaron tres miembros de una misma familia que presentaban diferentes criterios clínicos de SN. Se les realizó evaluación clínica y estudio molecular completo del gen PTPN11 mediante secuenciación. Se firmó consentimiento informado.

**Resultados:**

El examen físico reveló que dos de los tres individuos (madre e hijo-1), presentaban diagnóstico clínico de SN basado en los criterios de Van der Burgt. En los tres miembros se detectó la misma mutación missense heterocigota c.922A>G (p.Asn308Asp) en el gen PTPN11 con expresividad variable (tabla 1).

Tabla 1	Madre	Hijo-1	Hija-2
PTPN11 c.922A>G (p.Asn308Asp)	+	+	+
Cariotipo	46 XX, normal	46 XY, normal	46 XX, normal
Edad cronológica (años)	45	7,5	11,4
Edad ósea (años)	—	7,8	11
Genero	Femenino	Masculino	Femenino
Peso Kg (Pc)	45	17	38
Talla cm (SDS)	147,7 (-2,8)	114 (-2,1)	144 (-0,8)
Estadio de Tanner	V	I (test 2cc/2cc)	II
Signos prenatales	—	Polihiidramnios	Polihiidramnios
Características neonatales	RNT PAEG	RNPT PAEG	RNT PAEG
Cardiopatía congénita	CIA	Estenosis Pulmonar - CIA	—
Anomalías faciales	+	+	+
Displasia linfática	-	-	-
Anomalías oculares	+	+	+
Anomalías auditivas	+	+	-
Cuello corto. Ptergium colli	+	+	+
Anomalías esqueléticas	+	-	-
Estatura corta (-2SDS)	+	+	-
Alteraciones dérmicas	-	-	-
Retraso psicomotor	-	+	-
RMN cerebro	Normal	Pendiente	Displasia cortical
Criptorquidia	No aplica	+	No aplica
Perfil tiroideo	Normal	Normal	Normal
IGF1 ng/ml	—	92 (normal)	133 (bajo)
IGFBP-3 ug/ml	—	3,3 (normal)	3,76 (normal)
Test GH (pico GH ng/ml)	—	6,5	7,7
Anomalías renales	Pendiente	+	+
Trastornos hemorrágicos	-	-	-

**Conclusiones:**

en este estudio se describe la diferente expresión fenotípica en individuos intra e intergeneracional de una misma familia debido a una misma mutación patológica ya descrita. Dado que la variabilidad en la expresión clínica juega un rol importante en el diagnóstico clínico en pacientes con SN, se requieren estudios futuros para entender en detalle la fisiopatología de esta enfermedad.

**P1/d2d3-073 Genética****ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DE PACIENTES CON ALTERACIONES EN EL RECEPTOR SENSOR DEL CALCIO**

A. García Castaño<sup>1</sup>, L. Madariaga Domínguez<sup>2</sup>, G. Pérez de Nanclares Leal<sup>3</sup>, G. Ariceta Iraola<sup>4</sup>, I. Rica Echevarría<sup>3</sup>, L. Castaño González<sup>3</sup>, Grupo de endocrinología, Grupo RenalTube

<sup>(1)</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces. Barakaldo, <sup>(2)</sup>Investigación Sanitaria Biocruces. Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU. Barakaldo, <sup>(3)</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces. Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU. CIBERER. CIBERDEM. Barakaldo, <sup>(4)</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

**Introducción:**

La hipercalcemia hipocalciúrica y la hipocalcemia hipercalcúrica son enfermedades asociadas con alteraciones en el receptor sensor del calcio (CaSR). Este receptor tiene un papel fundamental en la regulación de la homeostasis del calcio extracelular. En la glándula paratiroides, el receptor controla la homeostasis del calcio mediante la regulación de la liberación de hormona paratiroidea (PTH).

**Objetivos:**

Caracterización clínica y molecular de pacientes con hipercalcemia o hipocalcemia y alteraciones en el CaSR.

**Material:**

Se han estudiado 82 pacientes pertenecientes a 34 familias provenientes de diferentes centros sanitarios, de los cuales, 65 pacientes presentaban un cuadro clínico de hipercalcemia. Los 17 pacientes restantes presentaban hipocalcemia.

**Métodos:**

Estudio mediante secuenciación directa del gen CASR y evaluación de la dosis génica por la técnica MLPA.

**Resultados:**

En 65 pacientes pertenecientes a 26 familias encontramos mutaciones inactivantes del CaSR. Estos pacientes presentaban hipercalcemia (mediana 11.2mg/dL) con normal o inapropiadamente elevada PTH (mediana 52 pg/mL) e hipocalciuria. Por otra parte, en 17 pacientes pertenecientes a 8 familias encontramos mutaciones activantes del CaSR. Estos pacientes presentaban un nivel bajo de calcio sérico (mediana 7.4 mg/dL), hipoparatiroidismo (PTH mediana 15 pg/mL) e hipercalcemia. En total encontramos 30 mutaciones diferentes en nuestra cohorte, 14 de ellas no han sido descritas previamente (p.Ala26Ser, p.Cys60Arg, p.Lys119Ile, p.Leu123Met, p.Glu133Val, p.Gly222Glu, p.Phe351Ile, p.Cys542Tyr, p.Cys546Gly, p.Cys677Tyr, p.Ile

816Val, p.Ala887Asp, p.Glu934\*, p.Pro935\_Gln945 dup).

#### Conclusiones:

Nuestro estudio confirma la asociación de hipercalcemia hipocalciúrica e hipocalcemia hipercalcúrica con alteraciones en el receptor sensor del calcio. El cuadro clínico que presentan los pacientes a menudo no es claro, por lo que el estudio genético es importante para determinar la etiología de la enfermedad.

#### **P1/d2d3-074 Hipotálamo-Hipófisis HIPOTIROIDISMO CENTRAL, PÉRDIDA AUDITIVA, MALFORMACIÓN DE ARNOLD CHIARI TIPO I Y TDAH POR MUTACIÓN EN EL GEN TBL1X**

M. García<sup>1</sup>, A.C. Barreda-Bonis<sup>2</sup>, P. Jiménez<sup>1</sup>, I. Rabanal<sup>3</sup>, A. Ortiz<sup>4</sup>, E. Vallespín<sup>5</sup>, A. del Pozo<sup>6</sup>, J. Martínez San-Millán<sup>7</sup>, I. González-Casado<sup>2</sup>, J.C. Moreno<sup>8</sup>

<sup>(1)</sup>Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid, <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, <sup>(3)</sup>Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, <sup>(4)</sup>Psiquiatría de Niños y Adolescentes. Hospital Universitario La Paz. Madrid, <sup>(5)</sup>Laboratorio de Genómica Estructural y Funcional. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid, <sup>(6)</sup>Unidad de Bioinformática. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, <sup>(7)</sup>Servicio de Radiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, <sup>(8)</sup>Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz

TBL1X codifica una subunidad esencial del complejo NCoR-SMRT, implicado en la represión de las acciones de la hormona tiroidea a través de su receptor. TBL1X se expresa intensamente en la hipófisis y el hipotálamo. Los defectos en este gen se han asociado recientemente con hipotiroidismo central y pérdida auditiva.

#### Objetivo:

Caracterización clínica y genética de un paciente con hipotiroidismo central causado por una mutación de codón de parada en el gen TBL1X.

Métodos: Estudio fenotípico mediante perfil hormonal, test de TRH, RMN, ecografía tiroidea, audiometría y evaluación psicológica; y genético mediante NGS de un panel de 390 genes relacionados con patología tiroidea.

#### Resultados:

Se identificó la mutación p.R339X en hemicigosis en el gen TBL1X en un paciente con hipotiroidis-

mo central a los 6 años (FT4: 10,42; Normal: 12-22 pmol/L, TSH: 1,57, Normal: 0,7-5,7 mIU/L), una respuesta de TSH ligeramente reducida en el test de TRH y episodios de encopresis y estreñimiento. A los 7 años, la ecografía tiroidea mostró una hipoplasia leve, la RMN del cerebro mostró una hipófisis normal en tamaño y localización, pero se identificó una malformación de Arnold-Chiari Tipo I. El paciente fue diagnosticado de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). A los 10 años, por audiometría, se identificó una leve deficiencia en la conducción aérea a altas frecuencias. La presencia de un codón de parada prematuro en TBL1X causa la pérdida de seis de ocho dominios de repetición WD-40, que están implicados en las interacciones proteína-proteína en el entorno nuclear.

#### Conclusiones:

Se ha identificado la primera mutación de codón de parada en el gen TBL1X, en un paciente con hipotiroidismo central y pérdida de audición y por primera vez, con TDAH, encopresis y malformación de Arnold-Chiari tipo I. Aunque se conoce la importancia de TBL1X para la activación de múltiples vías de señalización intracelular en diferentes tejidos del organismo (cerebro, cerebelo, cóclea, hipófisis), es la primera ocasión en que mutaciones en este gen conducen a características fenotípicas más extensas que las descritas hasta la fecha, conformando lo que proponemos como el síndrome completo TBL1X, que aparecería en defectos completamente deletéreos del gen.

#### **P1/d2d3-075 Hipotálamo-Hipófisis SÍNDROME DE KALLMAN: VARIABILIDAD CLÍNICA**

P. Gacimartín Valle<sup>1</sup>, J. Pozo Román<sup>2</sup>, G.A. Martos Moreno<sup>2</sup>, M.T. Muñoz Calvo<sup>2</sup>, J. Argente<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III. Madrid

#### Introducción:

El síndrome de Kallman (SK) se caracteriza por un hipogonadismo hipogonadotrofo (HH) asociado a anosmia/hiposmia.

#### Objetivo:

Valorar la heterogeneidad clínica en estos pacientes.

#### Pacientes y métodos:

Revisión de historias clínicas con diagnóstico de SK en un hospital de tercer nivel en los últimos 27 años.

Sus características clínicas, genéticas y de imagen se recogen en la tabla adjunta.

#### Resultados:

Presentamos 7 pacientes varones, todos ellos remitidos a la consulta de endocrinología por criptorquidia uni o bilateral y/o micropene. Cinco de ellos lo fueron antes de los 2 años de edad y los otros dos a una edad muy tardía, 16 y 18 años, respectivamente. Durante su seguimiento, se constató alteración del olfato (anosmia o hiposmia) con ausencia de desarrollo puberal secundario a HH. La RM craneal específica para la vía olfatoria puso de manifiesto alteraciones en 5 de los pacientes. La edad media al diagnóstico de SK fue de 14,9 años. Para inducir el desarrollo puberal, en cinco pacientes, se realizó tratamiento con testosterona a dosis progresivamente crecientes, en uno (caso 6) con gonadotropinas y en el último paciente se desconoce; ya que, por la edad (18 años) fue remitido a endocrinología de adultos. Todos los pacientes tratados alcanzaron un desarrollo puberal completo, con volumen testicular final entre 1 y 6 cc.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Edad de consulta	4 meses	6 meses	18 meses	18 meses	2 meses	16 años	18 años
Test de LHRH	HH	HH	HH	HH	HH	HH	HH
Anosmia	Hiposmia	No valorable	Anosmia	Hiposmia	Anosmia	Anosmia	Anosmia
Alopecia de surcos/tráctos olfatorios	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Estudio genético	No realizado	Mutación CHD7 AD	Mutación FGF8 AD	Mutación KAL-1 Ligada a X	No realizado	No realizado	No realizado
Malformaciones asociadas	No	Retraso psicomotor, talla baja, atresia esofágica, hipoplasia renal	Nevus múltiples, pectus excavatum, cardiopatía congénita, hipoacusia	Agnesia renal derecha, talla alta, manchas café con leche	Hernia inguinal derecha	No	No
Rasgos dismórficos	No	Si	Si	No	No	No	No
Criptorquidia	Derecha	Bilateral	Bilateral	Derecha	Bilateral	Bilateral	No
Micropene	Si	Si	Pene pequeño	Pene pequeño	Si	Si	Pene pequeño

#### Conclusiones:

En esta revisión, pese al limitado número de casos, puede apreciarse la marcada heterogeneidad clínica, y también genética, característica del SK. El diagnóstico, como ocurrió en nuestros pacientes, suele realizarse de forma tardía, aunque un diagnóstico precoz, basado en las manifestaciones clínicas, hormonales y genéticas, podría tener interés terapéutico. En este sentido, estudios recientes sugieren que un tratamiento con gonadotropinas durante los primeros meses de vida podría atenuar los efectos psicológicos de la hipotrofia testicular y peneana durante la infancia/adolescencia y, posiblemente también, mejorar la función sexual y la espermatogénesis en la edad adulta.

#### P1/d2d3-076 Hipotálamo-Hipófisis

#### CRANEOFARINGIOMA EN LA EDAD PEDIÁTRICA: NUESTRA EXPERIENCIA

A. Quiroga de Castro, R. Romero Reina<sup>2</sup>, AL. Gómez Gila<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>(2)</sup>Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

#### Introducción y objetivos:

El craneofaringioma constituye un tumor de extrema variabilidad, tanto clínica como terapéutica.

#### Objetivo:

Conocer las características y secuelas de un grupo de pacientes pediátricos diagnosticados de craneofaringioma.

#### Materiales y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo. Pacientes diagnosticados de craneofaringioma entre 1999 y 2017. Se evaluaron datos: epidemiológicos, clínicos, radiológicos y terapéuticos a través del programa estadístico SPSS21. Las variables cualitativas se describen con %; las continuas normales con mediana.

#### Resultados:

20 pacientes: 14 M y 6 F. Mediana de edad al diagnóstico: 6 años (3,5-8). Mediana de seguimiento: 8 años (3,25-15,75).

Motivo de consulta (recogido en 16 pacientes): 75% cefalea (50% vómitos asociados); 18.75% defectos visuales; 6.25% poliuria-polidipsia. Mediana de retraso al diagnóstico: 60 días (14,250-365).

Localización (recogida en 16 pacientes): intra-extraselar (30%); supraselar exclusiva (25%) y selar exclusiva (25%). Tipo histológico: adamantinoso (especificado en 3).

Tratamiento quirúrgico inicial: 16 pacientes. Resección completa en 15; incompleta en 1, el cual recibió tratamiento coadyuvante con interferón alfa (IFN $\alpha$ ). Recidiva 56,3%. El 35% de ellos presentó alguna complicación postquirúrgica (hemiparesia y/o convulsiones).

Tratamiento con IFN $\alpha$  inicial: 4 pacientes, 1 de ellos tratado exclusivamente con IFN $\alpha$  durante todo el seguimiento. Recidiva 75%. 1 presentó metástasis a distancia como complicación de esta modalidad de tratamiento.

Solo 1 falleció. En el 94.7% de los supervivientes se describió algún tipo de secuela, mientras que el único paciente tratado exclusivamente con IFN $\alpha$  quedó libre de ellas.

Previo al tratamiento: 5 pacientes (25%) presentaban alteraciones oftalmológica y 2 (10%) alteraciones analíticas compatibles con hipotiroidismo e hipocortisolismo.

Tras tratamiento: déficit visual reversible en 1 paciente; aparición de novo en 8 (65% con secuelas visuales). Evolución endocrinológica no valorable en 1 paciente (corta evolución); empeoramiento de ésta en 18/19. La secuela más frecuente fue el hipo-

pituitarismo (hipotiroidismo y/o hipocortisolismo en un 94.4%), seguido de la diabetes insípida central (80%). 30% presentaba IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup> a medio-largo plazo.

#### Comentarios:

1. Es importante la valoración endocrinológica precoz pre y postratamiento.
2. Nuevas opciones terapéuticas (INFa) pueden evitar secuelas endocrinológicas, si bien no siempre resultan efectivas y pueden ocasionar metástasis en el trayecto de administración.

#### P1/d2d3-077 Paratiroides

#### HIPOPARATIROIDISMO Y TALLA BAJA POR UNA MUTACIÓN EN EL GEN FAM111A, SÍNDROME DE KENNY-CAFFEY TIPO 2

E. Lara Orejas<sup>1</sup>, B. Sagastizabal Cardelus<sup>2</sup>, M. Aza Carmona<sup>3</sup>, K. E Heath<sup>3</sup>, J.L. Ruibal Francisco<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina. Madrid, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario de Getafe. Getafe, <sup>(3)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad multidisciplinar displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz. UAM. IdiPAZ y CIBERER, ISCIII. Madrid, <sup>(4)</sup>Hospital Universitario Infanta Cristina. Madrid

El síndrome de Kenny-Caffey (SKC) es una enfermedad de origen genético caracterizado por un marcado retraso en el crecimiento con huesos cortos con la cortical engrosada, e hipoparatiroidismo primario. Han sido descritos 2 tipos clínicos: el tipo 1, de herencia autosómico recesiva por afectación en el gen de la chaperona E específica de tubulina (TBCE) y el tipo 2, de herencia autosómico dominante por mutaciones en el gen FAM111A y con aspectos distintivos como la macrocefalia, defectos visuales (catarata o distrofia de retina) e inteligencia normal.

Presentamos el caso de una lactante de 1 mes de vida, hija de padres sanos no consanguíneos de origen ecuatoriano con tallas respectivas materna y paterna de 154.4cm y 160.6cm, con embarazo y parto de curso normal, que es remitida desde la maternidad por sospecha de displasia ósea. Como antecedentes refiere estatus convulsivo a las 2 semanas de vida con niveles de calcio de 4.9mg/dl (iónico 2.5mmol/l), fósforo 8.6mg/dl, magnesio 0.6mg/dl y PTH 2.6pg/ml y en electroencefalograma durante el ingreso foco epileptiforme por lo que además de corrección de calcemia, se inicia tratamiento con levetiracetam.

Al nacimiento con 38+3 semanas de edad gestacional tiene un peso de 3020 gr (-0.21DE), una longitud de 45 cm (-2.47DE) y un PC 35 (+0.62DE). Fenotipo con frente olímpica, fontanelas abiertas de



gran tamaño, extremidades cortas con manos y pies pequeños. Permanece con tratamiento con carbonato cálcico, calcitriol, y magnesio por hipoparatiroidismo, asintomática, sin precisar aumento de dosis, y a los 3 meses de edad por hipercalcemia en analítica de control se suspenden aportes de calcio y vitamina D. El

desarrollo psicomotor de la paciente ha sido normal sin nuevos episodios convulsivos y con EEG sucesivos, normales. La exploración oftalmológica a los 3 meses de edad fue normal. En la serie ósea se evidencia acortamiento de los huesos con cortical engrosada y canal medular estrecho.

Ante el cuadro de la paciente que asocia displasia ósea con hipoparatiroidismo, se sospecha síndrome de Kenny-Caffey y se solicita estudio genético para su confirmación, encontrándose una variante patogénica en heterocigosis, no presente en los padres, del gen FAM111A c.1706G>A (p.Arg569His).

#### P1/d2d3-078 Hipotálamo-Hipófisis

#### DIABETES INSÍPIDA. UN RETO DIAGNÓSTICO

A. Vela Desojo<sup>1</sup>, J. Puerto Morlán<sup>2</sup>, M. Esteban Salán<sup>2</sup>, A. García Castaño<sup>2</sup>, G. Grau Bolado<sup>1</sup>, I. Rica Echevarría<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Cruces. Ciberdem. Ciberer. Barakaldo, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo

La Diabetes Insípida Central (DIC) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina por alteración en la secreción de Hormona Antidiurética (ADH). La etiología es diversa. El diagnóstico puede ser complejo, entre otras causas, debido a la rigidez de los parámetros diagnósticos descritos en la literatura. La Copeptina es un péptido de la Pro-arginina-vasopresina cuya determinación analítica parece ser mucho más fiable que la actual determinación de ADH para el diagnóstico de DIC.

#### Pacientes y Métodos:

Presentamos los niños con DIC, excluyendo postquirúrgicos, diagnosticados en un Hospital Tercia-



rio en los últimos 15 años (2002-2017). Salvo los pacientes que ya presentan en la determinación basal una osmolaridad plasmática  $\geq 305$  mosm/kg y/o Natremia  $\geq 148$  meq/l se realiza test de restricción según protocolo establecido. Para completar el estudio se realizaron diferentes exploraciones complementarias (RNM, Rx torax, estudio genético del gen que codifica para el complejo vasopresina-neurofisiina...). Los niveles normales de ADH se consideran valores  $\geq 5$  pmol/L.

#### Resultados:

Son 11 niños diagnosticados de DI (7 mujeres) con edades comprendidas entre 1 mes y 12,7 años. Ocho pacientes mayores de 3 años. (Tabla 1).

	Edad	Síntomas	Nervioso	Dieta seca	Osm pl (mOsm/kg)	Osm o (mOsm/kg)	Osm o DDAVP	ADH	RMN	Otros deficits
1	11'5 a	Polidipsia Poliuria Nicturia 1 año	Si	-	313	78	667	6'8	Ausencia brillo NHPF	No
2	3'5 a	Poliuria Polidipsia	-	-	307	383	641	7'4	Ausencia brillo NHP Tallo engrosado	No
3	11'5 a	Polidipsia Poliuria Nicturia	Si	17h	296	496	-	6'5	Inicial: Normal 1 año: Adenoma HPF	No
4	4 m	Asintomática Hipernatremia	-	6h	300	290	567	-	Holoprosencefalia	No
5	6'5 a	Polidipsia Poliuria Nicturia	Si	17h	306	892	-	3'3	Ausencia brillo NHPF	No
6	8'5 a	Polidipsia Poliuria Nicturia 3 meses	-	-	309	206	581	5'1	Ausencia brillo NHPF Tallo engrosado	No
7	1 m	Vómitos Fallo medro	-	-	305	-	60	0	Hipoplasia Hipofisaria	GH
8	4 a	Polidipsia Poliuria 1 mes	-	3'5 h	305	167	581	5'1	Adenoma HPF	ACTH, TSH transitoria
9	4 m	Fiebre Rechazo tomas	-	-	340	220	361	2	Displasia septo óptica	GH, ACTH, TSH
10	8'8 a	Enuresis nocturna	-	-	312	400	-	6'1	Displasia septo óptica	GH
11	12'75	Nicturia	-	16h	-	690	-	3'4	Ausencia brillo NHPF	No

La forma de presentación fue de poliuria y polidipsia en 6 pacientes. Tenían alteración psicológica 3 pacientes. Para el diagnóstico se requirió realizar test de restricción hídrica en 5 pacientes.

El diagnóstico analítico seguro no resultó posible en ningún paciente. Los niveles de ADH fueron normales en más de la mitad de los pacientes. En el último paciente diagnosticado los niveles de Copeptina fueron diagnósticos de DIC y no así los de ADH (7,4 pmol/l).

Un paciente con RNM inicial normal presentó un Adenoma Hipofisario tras 18 meses del diagnóstico inicial. Dos pacientes fueron diagnosticados de DIC por alteración genética (pacientes 5 y 11 de la tabla).

Todos los pacientes están en tratamiento con Desmopresina sin presentar efectos secundarios.

#### Comentarios:

El diagnóstico analítico de DIC no es fácil. La determinación de Copeptina puede ser una ayuda diagnóstica. El resultado normal de la RNM no excluye patología posterior por lo que se requiere seguimiento radiológico. El tratamiento con Desmopresina es un tratamiento seguro.

#### P1/d2d3-079 Diabetes

#### HIPOGLUCEMIA EN CONTEXTO DE QUIMIOTERAPIA: A PROPÓSITO DE SIETE CASOS

A. Campos Martorell, P. Arana Rivera, M. Clemente Leon, E. Mogas Viñals, D. Yeste Fernandez, JL. Dapena Diaz

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

#### Introducción:

La hipoglucemia es un efecto secundario poco conocido de los fármacos utilizados para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL). En este estudio exponemos 7 pacientes pediátricos de un hospital terciario que realizan hipoglucemias durante el tratamiento de LAL.

#### Descripción de casos:

Se exponen 7 casos de hipoglucemia durante el tratamiento de mantenimiento de LAL. Se considera hipoglucemia valores de glucemia  $< 50$  mg/dL acompañados o no de clínica neuroglucopénica o vegetativa.

Todos los pacientes sufren LAL tipo B. Seis siguen protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 de riesgo intermedio (RI) y uno PETHEMA 2001 de bajo riesgo. Edad media  $4,5 \pm 2,9$  años.

La fase de mantenimiento 1 de LAL de RI incluye metotrexato, 6-mercaptopurina e inyecciones intramusculares quincenales de asparaginasa pegilada. Seis de los casos habían recibido última dosis de corticoterapia hacía más de 15 días. Un paciente presenta hipoglucemias estando en tratamiento con hidrocortisona (10 mg/m<sup>2</sup>/día). Todos presentan niveles de cortisol adecuados en el momento de los episodios.

Predomina la clínica vegetativa y neuroglucopénica (57%), siendo asintomática el 28% de los casos. En hipoglicemia, el valor medio de glucosa es  $39,2 \pm 6,5$  mg/dL. Todos presentan hipoglucemias no cetósicas (0,8-1,3 mmol/L) tras ayuno prolongado y el 28,5% también sin relación con la ingesta. Los episodios comienzan tras  $2,8 \pm 1,2$  dosis de asparaginasa, mediana de 7 días tras última infusión.

A todos se les entrega glucómetro domiciliario y se les recomienda evitar períodos prolongados de ayuno con suplementos de hidratos de carbono. Dos pacientes necesitan corrección endovenosa con suero glucosado. Dos pacientes, ante hipoglucemias repetidas, se monitorizan con sensor continuo de glucemia y se les realiza test de ayuno (glucemia 49 mg/dL y 38 mg/dL con insulina 5,1 mU/L y 1,6 mU/L respectivamente) resultado compatible con hiperinsulinismo. Uno de los casos necesita iniciar diazóxido y retirar asparaginasa.



**Discusión y conclusión:**

Se ha descrito la hipoglucemia como efecto secundario poco frecuente de la 6-mercaptopurina y la asparaginasa. Resulta difícil establecer el causante de los episodios de la misma, ya que la fase de mantenimiento de LAL de riesgo bajo e intermedio agrupa varios factores de riesgo para producir hipoglucemias: descenso de corticoterapia, aumento de dosis de 6-mercaptopurina e intensificación con asparaginasa.

**P1/d2d3-080 Diabetes****DIABETES MELLITUS 20 AÑOS DESPUÉS**

A. González Vergaz, B. García Cuartero, L. Sánchez Salado, V. Sánchez Escudero, M. Fernández Fernández, C. García Lacalle

Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

**Introducción:**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica con importantes comorbilidades y complicaciones desde la edad pediátrica.

**Objetivo:**

Describir las características de nuestra población con DM valorando las comorbilidades asociadas y el control metabólico.

**Material y métodos:**

Pacientes diagnosticados de DM en nuestro Hospital entre enero de 1996 y diciembre de 2016. Se realiza despistaje de enfermedad celiaca y enfermedad tiroidea al diagnóstico y anualmente. Comparamos las características clínicas y analíticas iniciales y durante la evolución. Analizamos los datos con SPSS.21.

**Resultados:**

187 pacientes (44,4 % mujeres), controlados al menos un año y 40 durante más de 10 años. Edad al diagnóstico media y rango 8,57 (0,5-15) años.

No encontramos diferencias entre la edad al diagnóstico y la presentación clínica. La HbA1 C es menor y la reserva pancreática es mayor significativamente en los diagnosticados en hiperglucemia  $p < 0,05$ .

En el 12,2 % no detectamos inicialmente autoinmunidad pancreática. En las sucesivas reevaluaciones 2 pacientes se diagnosticaron de MODY, uno de Síndrome de Wolfram y 3 desarrollaron otras enfermedades autoinmunes. En el 7,9 % no detectamos autoinmunidad, el 75% varones.

Todos iniciaron tratamiento con múltiples dosis de insulina y análogos de acción rápida. Desde 2006 ISCI 42 pacientes.

14 casos, 7,48% la mitad niñas, diagnosticados por biopsia de enfermedad celiaca, edad 8,57 (3,9). Detectamos enfermedad tiroidea en el 14,43 % con edad media de 11,74 (3,5).

El 68,5 % han conseguido una HbA1 c media menor o igual a 7,5%. Hipoglucemias severas el 2,3% sin diferencias según la pauta de tratamiento.

El 6,4 % han presentado microalbuminuria intermitente sin diferencia con la HbA1 C, si en la duración de la enfermedad: mediana 13 vs 6, 5 años (p 0,01). Ninguno hipertensión arterial ni retinopatía.

En la tabla 1: características de nuestra población total y según año de diagnóstico.

Tabla1 características clínicas y analíticas	Total	Diagnosticados 1996-2005	Diagnosticados 2006-2016	Significación según fecha diagnóstico
Diagnóstico de DM (%)				
Antes de 5 años	25,14	26,2	16,9	P 0,02
5,1- 9,9 años	32,62	30,4	55,41	P 0,001
10-15 años	39,32	43,4	27,69	P 0,001
Situación al diagnóstico DM %				
Cetoacidosis	37,7	41,2	33,3	P 0,001
Hiperglucemia con cetosis	47,7	48,71	44,4	ns
Hiperglucemia	14,4	10,09	21,5	P 0,001
Hb a 1 C al diagnóstico	10,84 (2,48)	10,7 (2,53)	10,94 (2,56)	ns
Peptido C ng/ml (media y DE)				
Basal	0,70 (0,5)	0,75 (0,64)	0,61 (0,44)	ns
Pico tras glucagón	1,28 (0,08)	1,35 (1,28)	1,08(0,6)	p 0,04
Tratamiento insulínico %				
Múltiples dosis	78,04	84,41	67,7	
ISCI	21,96	15,59	32,30	
Tiempo seguimiento en años (media y rango)	6,86 (1-15,75)	8,5 (2-15,75)	5,83 (1-11,9)	P 0,001
HbA1C % mediana durante evolución según tratamiento				
NPH	7,50	7,5	7,5	ns
Análogos acción lenta	7,65	7,8	7,65	ns
ISCI	7,32	7,3	7,30	ns

**Conclusiones:**

- Disminuye la presentación en cetoacidosis.
- Alta prevalencia de enfermedades asociadas recomendando el cribado periódico para su detección asintomática.
- La reevaluación sistemática mejora el diagnóstico etiológico.
- Escasa presencia de complicaciones agudas y crónicas consiguiendo objetivo terapéutico en un elevado porcentaje de pacientes.

**P1/d2d3-081 Diabetes****DIABETES MELLITUS POST-TRASPLANTE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE DANON**

M. Sellers Carrera, N. Itza Martín, C. Mora Palma, L. García-Guereta Silva, L. Salamanca Fresno, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:**

Diabetes Mellitus post-trasplante (DMPT), es una de las complicaciones posibles del trasplante de órgano sólido, generando una reducción de la su-

pervivencia del mismo. Su prevalencia en nuestro Centro es de 3%.

Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la utilización de inmunosupresores (anticalcineurínicos, inhibidores de mTor y corticoides), obesidad, edad del paciente, raza africana e hispana o historia familiar de diabetes.

La enfermedad de Danon se debe al déficit de LAMP-2 (proteína de membrana asociada al lisosoma), presentando miocardiopatía hipertrófica, miopatía y retraso mental. Se ha descrito que esta deficiencia podría conferir resistencia al desarrollo de diabetes tipo 2. Sin embargo, en la literatura, no hay casos que describan la asociación de enfermedad de Danon con aparición o prevención de diabetes.

#### Casos clínicos:

Entre 2007-2017, se realizaron 490 trasplantes de órgano sólido en nuestro Centro, siendo 43 trasplantes cardíacos. El 9.3% de éstos (n=4) desarrollaron DMPT insulino dependiente de manera persistente según criterios de la ADA 2014. Los 2 pacientes diagnosticados de enfermedad de Danon receptores de trasplante cardíaco asocian DMPT posteriormente.

Respecto a los pacientes con enfermedad de Danon, ambos eran adolescentes (17 años y 14 años) y recibían tratamiento inmunosupresor con tacrólimus y corticoides (15mg/kg/día). Se descartaron otros factores de riesgo de desarrollo de diabetes.

El diagnóstico de diabetes se estableció por la presencia de glucemias capilares mayores de 200 mg/dL. El estudio prediabetes en ambos pacientes fue negativo. Se inició tratamiento con insulina subcutánea (dosis máxima 0.8 UI/kg/día) manteniendo correctos controles glucémicos.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2
<b>Edad y raza</b>	17 años, caucásica	14 años, caucásico
<b>Índice de masa corporal</b>	23.7%	24.7%
<b>Tratamiento</b>	Tacrólimus, micofenolato y corticoide	Tacrólimus, micofenolato, corticoide
<b>Ac antiinsulina</b>	1 U/mL (<10)	1 U/mL (<10)
<b>Ac AntiIA2</b>	<15 U/mL (<15)	10 U/mL (<15)
<b>Ac AntiGAD</b>	<5 U/mL (<5)	3 U/mL (<5)
<b>Péptido C basal</b>	3.6 (0.8-3.9)	5.2 (0.8-3.9)
<b>HbA1c</b>	5.8%	12.3%

#### Conclusiones:

La Diabetes Mellitus post-trasplante aparece en un 8.3% de los pacientes receptores de trasplante cardíaco sin asociarse a otros factores de riesgo. El tratamiento inmunosupresor podría contribuir al de-

sarrollo de esta entidad junto con otras condiciones aún no estudiadas.

La enfermedad de Danon podría conferir una protección frente al desarrollo de diabetes. Sin embargo, en nuestro Centro, los dos pacientes diagnosticados de esta enfermedad han desarrollado diabetes en el período postoperatorio.

Es necesario el diseño de nuevos estudios multicéntricos para confirmar la asociación entre enfermedad de Danon y desarrollo de Diabetes Mellitus post-trasplante.

#### P1/d2d3-082 Diabetes

#### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS EN DIABETES MODY

M.J. Rivero Martín<sup>1</sup>, A Vaca Barrios<sup>2</sup>, D Montes Bentura<sup>3</sup>, MJ Alcázar Villar<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid, <sup>(2)</sup>Estudiante de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, <sup>(3)</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

#### Introducción/objetivo:

La Diabetes MODY es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante. Entre sus características se encuentran: debut antes de los 25 años, no autoinmunidad, no insulinoresistencia y preservación de la secreción de insulina. Representa el 1-5% de todas las diabetes. Sin embargo, muchas veces el diagnóstico es tardío, y hasta un 80% de los casos se clasifican como DM1 o DM2. Los tipos 2 y 3 representan casi el 90% de las mutaciones conocidas, siendo MODY2 el más frecuente en España. El objetivo de este trabajo es analizar los casos diagnosticados de Diabetes MODY (DMODY) en nuestro Servicio entre enero de 2005 y diciembre de 2017.

#### Métodos:

Se realiza un estudio descriptivo mediante revisión de historia clínica electrónica, de los pacientes de 0 a 16 años diagnosticados de DMODY, analizando: sexo, edad al diagnóstico, motivo de consulta, antecedentes personales y familiares, antropometría, datos analíticos (HbA1c, insulinemia, péptido C, autoinmunidad), estudio genético y tratamiento. Se muestran así mismo las características del progenitor afectado en caso de tener los datos.

#### Resultados:

Se incluyen un total de 7 pacientes: 4 niños, que representan el 4% de los casos de diabetes entre 0 y 16 años y 3 progenitores. Todos los progenitores estaban diagnosticados de otro tipo de DM y se estudiaron para MODY tras el diagnóstico de sus hijos. Los casos pediátricos consultaron por hi-

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes

Caso	Edad debut Edad estudio	Motivo de consulta	Antecedentes familiares	IMC	Insulina Péptido C	HbA1c	Autoinmunidad	Estudio genético	Tratamiento
1 V	12 a 13 a 1 m	Hiper glucemia asintomática	Madre paciente 2	-1,01 DE	6,9 mcu/ml 1,46 ng/mL	6,1%	Negativa	GCK-MODY2	Dieta + ejercicio
2 M	48 a 52 a	Seguimiento desde hacia 4 a por hiperglucemia. Diabetes gestacional Realización de estudio genético tras diagnóstico de diabetes MODY de su hijo		?	?	?	?	GCK-MODY2	ADO
3 M	11 a 11 a (debut)	Hiper glucemia, polidipsia y poliuria, sospecha DM1	Padre y tía paterna T1DM Familia abuela paterna T1DM. Macroangiopatía y neuropatía diabética.	+0,67 DE	30,2mcu/ml 3,99 ng/mL	6,9 %	Negativa	HNF1A-MODY3	Insulina (0,5 ⇒ 0,3 UI/kg/d)
4 M	5 a 7 m 6 a	Hiper glucemia asintomática	Madre paciente 5 Abuela materna: DM 2 y celiacía Abuela y abuelo paterno: DM2	+0,08 DE		6,1 %	Ac GAD: positivo	GCK-MODY2	Dieta + ejercicio
5 M	33 a 40 a	Diabetes gestacional. Hiper glucemia desde adolescencia	Madre y abuela materna: DM 2 (tto: dietético)	+1,28 DE	3,4 mcu/ml 1,04 ng/mL	5,5%	Negativa	GCK-MODY2	Insulina + Metformina
6 V	15 a 15 a 2 m	Hiper glucemia asintomática	Padre paciente 7 se pide estudio MODY con deo nito	-0,93 DE	6,9 mcu/ml 1,67 ng/mL	6,4%	Negativa	GCK-MODY2 + HNF1A-MODY3	Dieta + ejercicio
7 V	51 a 51 a	Hiper glucemia asintomática	No	+1,14 DE	6,7 mcu/ml 1,78 ng/mL	6,4%	Negativa	GCK-MODY2	Dieta + ejercicio

perglucemia detectada de manera casual y el estudio genético se demoró entre 9 días y 1 año tras la primera consulta. HbA1c media fue 6.2 (+0.46DE); en un caso los AcGAD eran positivos. 5/7 presentan mutación en GCK (MODY2), 1/7 mutación en HNF1A (MODY3) y 1/7 ambas. En la tabla 1 se resumen los casos clínicos.

#### Conclusiones:

El hallazgo de hiperglucemia no puntual debe hacernos sospechar DMODY cuando las el cuadro no coincida con los hallazgos típicos de DM1 o DM2. El diagnóstico adecuado es importante para establecer el tratamiento, el pronóstico, y detectar familiares en riesgo.

Hay un infradiagnóstico de Diabetes MODY.

Las mutaciones en HNF1A (MODY3) pueden tener complicaciones micro y macrovasculares similares a las de DM1 como ocurre en la familia de la paciente 3.

#### P1/d2d3-083 Diabetes

#### CONTROL GLUCÉMICO NOCTURNO EN PACIENTES EN EDAD ESCOLAR TRATADOS CON MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA

M.E. Álvaro Toquero<sup>1</sup>, R. Gastón Téllez<sup>2</sup>, C. Mingo Alemany<sup>2</sup>, P. Ortí Martínez<sup>2</sup>, S. León Cariñena<sup>2</sup>, F. Moreno Macián<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Endocrinología Pediátrica. Valencia, <sup>(2)</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

#### Introducción:

Los medidores continuos de glucosa intersticial son herramientas útiles en el seguimiento de pacientes con DM1 y facilitan el control glucémico nocturno.

#### Material y métodos:

Estudio descriptivo de pacientes con DM1 con

edad comprendida entre 7 y 12 años portadores de dispositivo flash de monitorización continua de glucosa intersticial y tratamiento con múltiples dosis de insulina seguidos en consultas externas de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario. El objetivo es comparar el control glucémico nocturno con diferentes pautas de insulina. Se han exportado los datos de glucosa intersticial entre las 0 y las 8 horas de 30 días y se han analizado con el programa estadístico SPSS. Las variables cuantitativas continuas normales (Kolmogorov Smirnov>0.05 )

se describen con media y desviación estándar, y las no normales con mediana. Se ha empleado el coeficiente de variación (CV) como medida de la variabilidad glucémica de las variables normales, considerándose alta variabilidad cuando éste es superior al 40% o los valores de glucosa intersticial no tienen una distribución normal. Consideramos control nocturno óptimo los valores de glucosa intersticial nocturna (GIN) 80-160 mg/dL.

Paciente	Horas nocturnas con media o mediana de GIN>160	CV>40% (h/noche)	HbA1c%
Detemir1	0	6	6
Detemir2	0	6	7.1
Detemir3	4	8	6.6
Detemir4	8	9	7.4
Degludec1	2	9	7.1
Degludec2	0	1	6.8
Degludec3	3	3	6.9
Degludec4	4	3	6.3
Glargina1	3	5	6.8
Glargina2	0	1	7.5
Glargina3	6	1	6.3
Glargina4	1	5	6.6
Glargina5	6	6	7.4
Glargina6	3	3	6.9
Glargina7	0	0	7.5
Glargina8	5	7	7.1
Glargina9	1	7	7.3

#### Resultados:

Muestra de 17 pacientes (9 varones y 8 mujeres), 9 siguen tratamiento con glargina, 4 con degludec y 4 con detemir. Ver tabla anexa.

#### Discusión:

Todos los pacientes incluidos cumplen el objetivo de HbA1c menor o igual a 7.5% recomendado por la ISPAD, ADA e IDF. En nuestra muestra, los pacientes tratados con detemir presentan mayor variabilidad glucémica. Los niños tratados con insulina degludec muestran menor variabilidad, excepto un paciente, Degludec1, que ha presentado una importante variabilidad independientemente del tipo de insulina con la que ha sido tratado. Todos los pacientes con degludec están la mayor parte de la noche con control óptimo, respecto al 50 % de los tratados con detemir y al 33% de los tratados con glargina. Por último, sería interesante ampliar la muestra para analizar con más precisión los aspectos que pueden interferir en el control glucémi-

co nocturno dado que, probablemente, la insulina basal no es el único factor implicado.

#### **P1/d2d3-084 Diabetes**

##### **INDICACIONES, DOSIFICACIÓN Y EFICACIA DE LA INSULINA DEGLUDEC EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

C. Mora Palma<sup>1</sup>, N. Itza Martín<sup>1</sup>, P. Salazar Oliva<sup>2</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, <sup>(2)</sup>Pediatría General. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

##### *Introducción:*

La insulina Degludec es un análogo de insulina ultralenta de nueva generación, con perfil de acción superior a 24 horas, estable y sin picos de actividad, con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas.

##### *Objetivo:*

Revisar el perfil de acción, eficacia, dosificación e indicaciones de la insulina Degludec en niños y adolescentes.

##### *Materiales y métodos:*

Se analizan 47 pacientes (edad: 8,5-18 años) con DM1 y pauta basal-bolus tratados con insulina Degludec durante 6 meses, el 52% de ellos (24 pacientes) cumplieron también un año con Degludec. Previamente, el 50% recibía como análogo de acción lenta (AAL) insulina Detemir y el 50% insulina Glargina. Las indicaciones para realizar el cambio fueron: 1. Variabilidad glucémica significativa, alternando episodios de hiperglucemias e hipoglucemias; 2. Necesidad de altas dosis de AAL; 3. Desproporción en el porcentaje de dosis total de AAL y análogos de acción rápida(AAR).

##### *Resultados:*

En relación al cambio de dosis de AAL, en los pacientes que recibían Detemir, la media de reducción de dosis con respecto a la inicial fue del 28% en el momento cambio y del 27% al transcurrir 3 meses. En los que usaban Glargina, la media de reducción fue del 20% al inicio y del 10% a los 3 meses. La mayoría (30 pacientes, 61% total) precisó más de 1UI/Kg/día de insulina total, pese a la reducción de dosis de AAL. Se apreció una disminución del número de episodios de hiperglucemias e hipoglucemias (principalmente nocturnas). A los 6 meses del inicio de Degludec, se observó disminución de HbA1C en 17 pacientes (rango: 0.1-1.5% de descenso) y empeoramiento en 30 (rango: 0.1-2.1% de aumento), el aumento de la media global de la HbA1C fue de 7.53% a 7.65% a los 6 meses, con incremento similar de la HbA1C no significativo al año de tratamiento.

##### *Conclusiones:*

La mayoría de los sujetos tratados con Degludec fueron adolescentes con DM1 y mal control, no objetivándose una mejoría en el valor global de la HbA1C. Sin embargo, se percibió una mejoría en la variabilidad glucémica, disminuyendo los episodios de hipoglucemias.

Reducciones del 25-30% de Detemir y del 10-15% de Glargina son necesarias previamente al cambio a Degludec.

#### **P1/d2d3-085 Diabetes**

##### **DIABETES MELLITUS AUTOINMUNE DE EVOLUCIÓN ATÍPICA ASOCIADA A MUTACIÓN EN GEN SIRT1**

J. Guerrero Fernández<sup>1</sup>, N. Lobato Vidal<sup>2</sup>, A. Del Pozo<sup>2</sup>, Elena Vallespín<sup>2</sup>, Isabel González Casado<sup>2</sup>, Angel Campos Barros<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Infantil La Paz. Madrid, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid

##### *Introducción:*

SIRT1 ("silent mating type information regulation 2 homolog 1") se expresa abundantemente en las células beta-pancreáticas donde regula la secreción insulínica y protege contra la apoptosis, modulando en tejidos periféricos la sensibilidad a insulina. Recientemente se ha visto que también regula la producción de citoquinas y la tolerancia a linfocitos T y se ha descrito por primera vez una mutación de SIRT1 en una familia con DM tipo I con un patrón de transmisión autosómico dominante.

##### *Material y métodos:*

Descripción de un caso de diabetes de evolución atípica con marcadores inmunológicos de diabetes positivos (anti IA2). Estudios moleculares mediante panel de NGS MonoDIABV1 (173 genes implicados en la homeostasis de la glucosa).

##### *Caso:*

Varón, 8 años, que debuta con síntomas cardinales en forma de poliuria y polidipsia de un mes de evolución. IMC conservado (p20). Al ingreso, glucosuria con glucemia venosa 525mg/dl, cetonemia negativa (0.4 mmol/l) y péptido C de 0.4 ng/ml (0.8-3.9). Perfil lipoproteico normal. Estudio de autoinmunidad pancreática positivo (anti IA2: 21 U/ml). Control con insulino terapia basal-bolus (glargina-glulisina) a dosis 0.6 UI/Kg/día y dieta racionada, que evolutivamente precisa descenso hasta 0.13 UI/Kg/día al año del debut e incluso retirada de glargina. No antecedentes de diabetes en la familia salvo primo de la madre y tatarabuela, vía materna. Dadas las necesidades insulínicas, debut diabético sin cetoacidosis con autoinmunidad parcialmente positiva, se estudia mediante panel NGS MonoDIAB.



**Resultados:**

El análisis molecular detectó la variante de cambio de sentido NM\_012238.4:c.961T>C, p.(Phe321Leu) en el exón 5 de SIRT1 en heterocigosis; la misma afecta a un aminoácido muy conservado, localizado en el dominio NAD-dependent deacetylase, sirtuin family, no descrita previamente; no registrada en bases de datos poblacionales (gnomAD, ESP, 1000 genomes). Clasificada como probablemente patogénica por PolyPhen2; CADD (score: 28) y DANN (score: 0,9983); Mutationtaster, Provean y LRT.

**Comentarios:**

Describimos el segundo caso conocido de DM tipo I asociada a mutación de SIRT1, lo que confirma que SIRT1 puede estar implicado en la etiología de algunos casos de DM tipo 1. Estudios en ratones con deficiencia de SIRT1 han demostrado que presentan anticuerpos contra antígenos nucleares y desarrollan procesos autoinmunes.

**P1/d2d3-086 Diabetes**

### ¿CÓMO INFLUYE EL ORIGEN ÉTNICO EN LA INCIDENCIA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES TIPO 1 INFANTIL?

D. Montes Bentura<sup>1</sup>, MJ Rivero Martín<sup>2</sup>, MJ Alcazar Villar<sup>2</sup>, C Navarro Moreno<sup>3</sup>, C Alfaro Iznola<sup>4</sup>, M Sanz Fernández<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Fuenlabrada. Fuenlabrada, <sup>(3)</sup>Cliniques Universitaires Saint-Luc. Bruselas, <sup>(4)</sup>Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid, <sup>(5)</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:**

El control de la diabetes tipo 1 (DM1) depende de múltiples factores, el origen étnico es uno de ellos. El objetivo de este estudio es analizar si la etnia condiciona el control metabólico de la DM1 en la población infantil.

**Métodos:**

Se realiza un estudio transversal, descriptivo mediante revisión de historia clínica electrónica de la visita realizada en el tercer trimestre de 2017, pacientes de 0 a 18 años seguidos en nuestra consulta. Nuestro hospital atiende a una población de más de 200.000 habitantes, con más de 21% de menores de 20 años y un 13% de población inmigrante. Se recogen las variables: sexo, edad, etnia, enfermedades autoinmunes, edad del debut y tratamiento. Se analizan los datos comparativos entre las etnias caucásica y magrebí.

**Resultados:**

La prevalencia de DM1 infantil (menores de 15 años)

es de 3,35 casos por 10.000 habitantes. Analizando la prevalencia (casos x 10.000 habitantes), en población magrebí es 19,8 (9/4.545); caucásica 2,9 (56/192.659); negra 2,5 (1/3.908); latinos 2,5 (1/4.051); asiática (0/1.804).

La edad media al debut en la muestra es 7.2 años (3,5 DE), siendo en población caucásica 7,7 años (3,4 DE) y en magrebí 4,5 años (3,8 DE) (p 0,47).

La HbA1c media para toda la muestra es 7.47 % (0,9 DE) caucásicos 7,36% (0,8 DE) y magrebí 8.08 (0.9 DE) (p 0,51).

La dosis de insulina utilizada es similar en caucásicos, 0,92 U/Kg/d y magrebí 0,97 U/Kg/d.

En el debut se presentan con cetoacidosis el 42,4% del total (28/66), siendo el 42% (24/57) en población caucásica y 57.1% (4/7) en población magrebí (p 0,72).

En cuanto a la prevalencia de enfermedades AI (hipotiroidismo, enfermedad celiaca y enfermedad de Addison) fue del 15.7 % (11/70) en caucásicos frente al 9% (1/11) en Magrebí. (p 0,9).

**Epidemiología DM1 infantil**

	n	Edad	Edad debut	T evol	HbA1c	SD
<b>Sexo</b>						
femenino	(44/85) 51.8%					
masculino	(41/85) 48.2%					
<b>Etnia</b>						
Caucasicos	(70/85) 82.3%	12.1	7,7	57	7.36	0,8
Magreb	(11/85) 12.9%	10.2	4,5	71.5	8.08	0,87
Negra	(2/85) 2,3%	14	7,5			
Latina	(2/85) 2,3%	16	6.1			
Edad		12				
Edad Debut			7,2			
T evolución				61.2		
HbA1c					7.47	0,88

**Conclusiones:**

- La prevalencia de diabetes infantil en la población magrebí de nuestro área es más de 6 veces superior a la población caucásica.
- Es necesario un estudio prospectivo y de mayor potencia para demostrar que la edad de debut es más temprana en la población magrebí y la tasa de debut con cetoacidosis más elevada.

**P1/d2d3-087 Diabetes**

### ¿CÓMO INFLUYEN LOS DIFERENTES TIPOS DE INSULINA, LAS DOSIS Y LA DISTRIBUCIÓN EN EL CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES TIPO 1?

D. Montes Bentura<sup>1</sup>, MJ Alcazar Villar<sup>1</sup>, MJ Rivero Martín<sup>1</sup>, MP Perez Segura<sup>2</sup>, ME Oros Milián<sup>3</sup>, R Garcia Rastrilla<sup>1</sup>



<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid, <sup>(3)</sup>Hospital del Tajo. Aranjuez

#### Introducción:

El control de la diabetes tipo 1 (DM1) no ha sido ajeno a la reciente revolución tecnológica y en los últimos años hemos asistido a la aparición de nuevas insulinas y nuevas formas de administración.

Nuestro objetivo es analizar el control metabólico de la DM1 infantil con los diferentes tipos de insulina y dosis utilizadas.

#### Método:

Se realizó un estudio transversal, descriptivo mediante revisión de historia clínica electrónica, que incluyó pacientes menores de 18 años con diagnóstico de DM1 analizando los datos de la visita del tercer trimestre de 2017: sexo, edad, etnia, tratamiento (tipo, dosis y distribución de insulina) y HbA1c (DCCT).

#### Resultados:

Se incluyen un total de 85 pacientes, de los cuales se excluyen 7 con menos de un año de evolución de la enfermedad.

La dosis de insulina utilizada media en nuestra muestra fue 0.95 Ui/Kg/día (0,18 DE) y la HbA1c media 7,56 % (0,57 DE).

Respecto al tipo de insulina basal el 51,8% utilizan Glargina, HbA1c media 7.87% (0.88 DE); Detemir el 5,9%, HbA1c media 7,26 % (1.07 DE); Glargina concentrada el 5% con HbA1c media 8,4% (1,05 DE); Degludec el 25,9%, HbA1c media 8% (1,13 DE) y bomba de infusión continua de insulina (BICI) 10,6%, HbA1c media 6.84% (0,6 DE) (p 0,046).

En función de la dosis de insulina se analizan: G1 (< 0,6 Ui/Kg/d) HbA1c media 7,04 % (2 DE); G2 (0.6-0,8 Ui/Kg/d) HbA1c media 7.5% (1,9 DE); G3 (0,8-1 Ui/Kg/d) HbA1c media 7,625 (1,3 DE); G4 (1-1,2 Ui/Kg/d) HbA1c media 7.54% (1,1 DE); G5 (>1,2 Ui/Kg/d) HbA1c media 7,8 % (1,05 DE). (p 0,4).

En función del porcentaje de insulina lenta: G1 (< 40% lenta) HbA1c media 7,28% (1,5 DE); G2 (40-50 % lenta) HbA1c media 7.39% (1,4 DE); G3 (50-60% lenta) HbA1c media 7,73% (1,17 DE); G4 (>60% lenta) HbA1c media 8.27% (1,1 DE). (p 0,33).

#### Conclusiones:

1. La BICI ofrecen mejor control metabólico con respecto al régimen basal-bolus.
2. No encontramos diferencia en el control metabólico según el tipo de insulina basal utilizado.
3. Son necesarios estudios prospectivos y de mayor potencia para afirmar que los pacientes trata-

dos con una menor dosis de insulina y menor porcentaje de insulina lenta presentan un mejor control metabólico.

#### CONTROL METABOLICO dependiente de insulina

	EDAD media	TOTAL	HbA1c	DE
<b>Ins basal</b>			<b>7,57</b>	<b>1,02</b>
Glargina	11	(37/78) 47,4%	7,41	0,88
Levemir	10.2	(5/78) 6,4 %	7,26	1,07
Toujeo	17	(5/79) 5,9%	8,4	1,05
Degludec	13	(22/78) 28,2%	8	1,13
Bomba	13.2	(9/78) 11,5%	6,84	1,12
<b>Dosis ins (Ui/Kg)</b>				
< 0,6	7	(7/78) 9%	7,04	2
0,6-0,79	11,3	(13/78) 16,7%	7,5	1,9
0,8-0,99	10,9	(18/78) 23%	7,62	1,3
1-1,19	13,3	(22/78) 28 %	7,54	1,1
>1.2	13,3%	(16/78) 20 %	7,8	1,05
<b>% I lenta</b>		<b>48,3</b>		
< 40%		(13/78) 15,6%	7,28	1,5
40-49%		(31/78) 39,7%	7,39	1,4
50-59%		(27/78) 32,5%	7,73	1,17
60-70%		(6/78) 7,2%	8,27	1,1
<b>EDAD</b>	<b>n</b>			
< 10 años	(22)		7,4	0,8
10-12 años	(18)		7,55	0,95
12-14 años	(11)		6,75	0,93
14-16 años	(16)		7,9	1,06
16-18 años	(18)		7,9	1,05

#### P1/d2d3-088 Diabetes

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ANALÍTICAS DEL DEBUT DIABÉTICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN LOS 11 ÚLTIMOS AÑOS

B. Sagastizabal Cardelús, N. López Barrena, B. Soto Sánchez, L. Grande Herrero, B. Huertes Díaz, A. Alcaraz Romero

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

#### Introducción:

La incidencia de Diabetes Mellitus tipo 1 se ha incrementado en los últimos años. Según algunos autores su presentación como cetoacidosis ha descendido o ha permanecido estable. Objetivo: Comparar las características del debut y analizar las diferencias en los últimos 11 años.

#### Material y métodos:

Estudio retrospectivo de pacientes ingresados por debut diabético en un Hospital terciario durante los años 2007-2017. Se compararon dos grupos: pe-

riodo 1 de 2007-2013 y periodo 2 de 2014-2017. Recogimos datos demográficos y clínico-analíticos. Los datos se analizaron mediante SPSS 23.0 y se expresan en porcentajes (%), medias (desviación estándar) o medianas (p25-75).

#### Resultados:

Se estudiaron 65 pacientes: 32 del periodo 1 y 33 del periodo 2, sin diferencias entre grupos en edad (7,1 vs 8,4 p=0,17), porcentaje menor de 5 años (28,1% vs 18,2%, p=0,39) ni sexo (varones 59,3% vs 54,5%, p=0,80). Debutaron con cetoacidosis un 50% en el periodo 1 vs 18,2% en periodo 2, p= 0,009 con cetonemia más grave en el periodo 1 (4,1 vs 2,5, p=0,015). Al realizar análisis de subgrupos por edad se observó que esta diferencia de cetoacidosis sólo fue significativa en los mayores de 5 años (47,8% periodo 1 vs 14,8% periodo 2, p=0,01), mientras que los menores disminuyeron en menor cuantía este porcentaje (56,6 vs 33,3%, p=0,60). No hubo diferencias en la gravedad de la misma, sintomatología asociada ni tiempo de evolución. La reserva pancreática tiende a ser mayor en el periodo 2, sin diferencias en los niveles de autoinmunidad pancreática. (tabla). La mediana de días de hospitalización se redujo en los últimos años (12 vs 9, p=0,000).

	Total	Periodo 1	Periodo 2	P
CAD (%)	33,8%	50%	18,2%	0,009
CAD leve (%)	9,2%	12,5%	6,1%	0,74
CAD moderada (%)	18,5%	31,3%	6,1%	0,74
CAD grave (%)	6,2%	6,3%	6,1%	0,74
Cetonemia (mmol/L)	3,2 (1,2-5,3)	6,3 (2,9-9,2)	0,5 (0,3-0,7)	0,02
Días de evolución de la clínica	15 (7-30)	15 (10-30)	18 (7-45)	0,61
Hb1AC (mmol/mol)	11,2 ±2,2	11,2±2,2	11,2±2,2	0,99
Péptido C (nmol/L)	0,46 (0,30-0,60)	0,40 (0,30-0,60)	0,50 (0,30-0,70)	0,07
AntiGAD (U/ml)	88,1 (10,7-250)	190,8 (23,5-280)	52,6 (7,4-206,9)	0,12
AntiIA2 (U/ml)	74,2 (5,1-339,2)	40,1 (4,6-369)	173,5 (8,5-339,2)	0,79
AntiIAA1 (U/ml)	0,7 (0,3-2,6)	2,7 (0,4-4,3)	0,5 (0,2-1,2)	0,05
Días de hospitalización	11 (8,5-13)	12 (10-15)	9 (8-11)	0,000

#### Conclusiones:

A pesar del incremento de la incidencia de debut diabético en los últimos años, cada vez es menos frecuente su presentación con cetoacidosis; y así mismo menor el tiempo de hospitalización. No obstante, si estratificamos por grupos de edad, el descenso significativo de cetoacidosis se obtiene en los mayores de 5 años, mientras que los pequeños continúan presentando un porcentaje considerable. Es importante seguir mejorando en este aspecto e incidir en el diagnóstico precoz sobre todo en este grupo de edad.

#### P1/d2d3-089 Diabetes

### EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1 A LO LARGO DE UNA DÉCADA

P. Salazar Oliva, P. Ruiz Ocaña, P. Morales Guerrero, P. Baturone Domínguez, A.M. Lechuga Sancho

Hospital Puerta del Mar. Cádiz

#### Introducción:

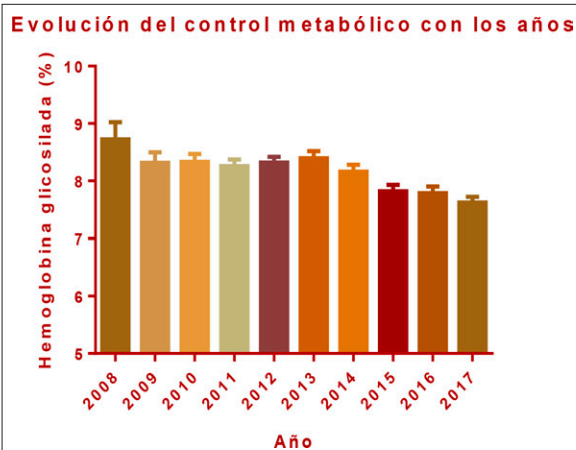
El manejo de la diabetes tipo 1 (DM1) ha experimentado cambios revolucionarios en los últimos años, desde la implementación de la educación diabetológica estructurada hasta la aparición de nuevas tecnologías. Nuestro objetivo es analizar la evolución del control metabólico de pacientes pediátricos con DM1 durante los últimos 10 años a tenor de estos avances.

#### Materiales y Métodos:

Estudio descriptivo observacional retrospectivo. Se recogieron datos de las historias clínicas de 120 pacientes pediátricos (<14 años) con DM1 entre 2008 y 2017. Se registró la media anual de HbA1c de los pacientes, descartando el primer año de diabetes; así como sexo, estadio de Tanner y tipo de terapia insulínica.

#### Resultados:

Se analizaron una mediana de 66 pacientes cada año, sin encontrar diferencias en el grado de control metabólico por sexo o estadio puberal. La media no ajustada de HbA1c se redujo del  $8,72 \pm 1,13$  % en 2008 al  $7,62 \pm 0,76$  % en 2017 ( $R^2= 0,81$ ;  $p<0,001$ ) (fig 1). El porcentaje de pacientes con HbA1c por encima de 7,5 % se redujo del 92,9% al 60,7 % ( $R^2= 0,6$ ;  $p<0,01$ ); igualmente, el porcentaje con HbA1c por encima de 9% se redujo del 28,5% al 8,1% ( $R^2= 0,76$ ;  $p<0,01$ ).



En cuanto al tipo de terapia insulínica cabe destacar el aumento del porcentaje de pacientes en tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): del 0% en 2008 al 46,8% en 2017,

siendo este grupo de pacientes el que mantiene mejor HbA1c media.

#### Conclusiones:

En los últimos 10 años observamos una mejoría de la HbA1c media de nuestros pacientes, con un mayor porcentaje de ellos dentro de objetivos de control terapéutico (según las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional de Diabetes de Pediatría y el Adolescente). Se observa además un aumento del tratamiento insulínico con ISCI.

Probablemente la mejoría del control metabólico no solo se deba al cambio de tratamiento insulínico sino también al mayor autocontrol de los pacientes con el apoyo de nuevas tecnologías e implementación de la educación diabetológica estructurada.

#### P1/d2d3-090 Diabetes

##### EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA EN PACIENTES CON DEBUT DE DIABETES TIPO 1

S. Montells Fuster, J. Dorca Vila, N. Rovira Girabal, M. Gotor Gil, M. Susanna Calero

Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa. Manresa, Barcelona

#### Introducción:

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica consecuencia de la destrucción de las células beta pancreáticas, produciendo insulinopenia e hiperglucemia. La reserva pancreática de la célula beta puede determinarse a través los niveles de péptido C.

#### Materiales y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de las características epidemiológicas y analíticas de los pacientes entre 0-15 años con diagnóstico de debut DM-1 entre los años 2006-2018 en un hospital de segundo nivel.

#### Resultados:

Durante el período analizado hubo 56 debuts diabéticos con edad media de 7,33 años  $\pm 3,5$ DE, el 57% de los pacientes fueron niñas. El grupo de edad más frecuente fue entre los 6-10 años (43%). El 20% presentaba antecedentes familiares de DM-1 y el 32% de DM-2.

El valor medio de glicemia fue 515 mg/dl  $\pm 177$  DE con HbA1c media de 11,4%  $\pm 2,1$ DE. El 39% de los pacientes (34% de las niñas y 46% de los niños) debutó con cetoacidosis (45% leve, 36% moderada, 18% grave). En los pacientes con CAD el pH medio fue de 7,17  $\pm 0,13$ DE, con bicarbonato de 11,2 mmol/L  $\pm 3,9$ DE, y exceso de base de -17,4 mmol/L  $\pm 5,6$ DE, precisando una media de 16  $\pm 9$  horas para corrección de la cetoacidosis. Un 18%

presentó hipopotasemia y un 4,5% hiponatremia en la analítica de ingreso. La insulina basal media fue de 8,4  $\mu$ U/ml  $\pm 17,7$  DE y el péptido C de 0,44 ng/ml  $\pm 0,31$ DE. Los pacientes que debutaron con CAD presentaron valores significativamente inferiores de péptido C ( $p=0,043$ ). La auto-inmunidad resultó positiva en un 79% de los casos, con auto-anticuerpos pancreáticos por orden de frecuencia Anti-GAD 73%, anti-IA2 64%, Anti-IAA 23% y Anti-ICA 18%. El 18% presentaba anticuerpos antitiroideos y el 2% anti-transglutaminasa. La dosis media de insulina al alta fue de 0,8 UI/kg/día  $\pm 0,16$ DE. Se observó correlación significativa entre niveles más bajos de péptido C y necesidades más altas de insulina al alta ( $r=-0.438$ ,  $p=0.005$ ).

#### Conclusiones:

Las características de nuestra muestra son similares a las descritas en la literatura. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre valores más bajos de péptido C y debut con CAD, así como mayores necesidades de insulina al alta.

#### P1/d2d3-091 Diabetes

##### REVISIÓN DE DIABETES MELLITUS Y ANÁLISIS DE CETOACIDOSIS ENTRE LOS AÑOS 2013 Y 2016 EN NUESTRO HOSPITAL

C. Morales Pérez, M. De los Santos Mata, S. Ponce Delgado, F. Macías López, R. León Morillo, G. Cortázar Rocandio

Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera

La diabetes tipo 1 (DM1) es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. La incidencia de DM1 es variable en función del área geográfica, edad, predisposición genética, sexo y etnia. La incidencia media en España es 15/100 000, variando según Autonomías. La edad de presentación tiene una distribución bimodal, con un pico entre los 4-6 años y otro a los 10-14 años. La cetoacidosis diabética (CAD) es una importante complicación, que oscila entre 25-40%.

#### Objetivos:

Analizar las características clínicas y procedencia del diagnóstico de los pacientes diagnosticados de diabetes entre el 1 de enero 2013 al 31 de diciembre de 2017, comparando los debut en cetoacidosis y gravedad de la misma.

#### Material y método:

Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de DM tipo 1 entre Enero del 2013 y Diciembre 2017. Se han analizado las variables sexo, edad, HbA1c, Insulina, péptido C, gravedad de la CAD (leve, moderada o grave), así como la autoinmunidad y se ha compa-

rado CAD según grupos de edad: 0-5 años, 5-10 años, 10-14 años.

#### Resultados:

Se diagnostican 101 niños, la población es paritaria respecto al sexo (53,5% F vs 46,5 % M). La edad media fue de 8,03 años. EL 36,6% debutaron con CAD (el 54% leve, el 30% grave y el 16% moderada). Observamos que el periodo 2013 -2015 solo hubo un caso de CAD grave, sin embargo en 2016, se aprecia una incidencia de cetoacidosis grave del 38,4%, y en 2017 fue 42,8% de las CAD de dichos años. El 70% de los casos de CAD grave en 2016-2017 eran mayores de 5 años. La HbA1C media fue 10,77%. Presentaron Ac antiGAD+ el 31,6%, ICA+ el 8,9% y el 36,7% Antitiroxina-fosfatasa+. Existía diferencia significativa ( $P<0,05$ ) entre péptido C en DM sin CAD versus CAD (0,43/0,27 ng/ml). Fueron remitidos desde el Pediatra el 43,5% del total de diagnosticados, y solo 37,8% de los debut en CAD. El promedio de evolución al diagnóstico fue de 2.8 semanas.

#### Conclusiones:

Creemos que la promoción de programas de educación diabetológica, concienciación reconocimiento clínico, es fundamental ya que favorecería un diagnóstico precoz y disminuiría el número de complicaciones graves.

#### P1/d2d3-092 Diabetes

#### REVISIÓN DE SERIE DE CASOS DE DIABETES MODY-2 EN NUESTRO HOSPITAL EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

Z. Belmonte Pintre, A. González Jimeno, M. Marbán Calzón, D. Martín Castiblanco, A. García Bermejo, L. Jiménez-Castellanos Holgado

Hospital General la Mancha centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

#### Introducción:

La diabetes MODY es una variante monogénica de diabetes, de herencia autosómica dominante, producida por una disfunción de las células beta pancreáticas, en ausencia de obesidad y autoinmunidad. Aparece en individuos jóvenes con hiperglucemia no cetósica y antecedentes familiares de diabetes.

Con una prevalencia del 1-5% en países industrializados, es la segunda causa de diabetes en la infancia tras la diabetes mellitus tipo 1.

Se distinguen varios tipos de MODY, siendo MODY-2 la más frecuente en las dos primeras décadas de la vida. Presenta una mutación en el gen codificador de la glucocinasa (GCK) ubicado en el cromosoma 7 y encargado de la regulación de la secreción de

insulina. Precisa estudio genético para confirmar el diagnóstico.

#### Métodos:

Análisis de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de MODY-2 en la Consulta de Endocrinología Pediátrica.

Se recogieron los datos de 4 casos de diabetes MODY-2 diagnosticados y en seguimiento en nuestro hospital: sexo, edad al diagnóstico, antecedentes familiares, datos de la sobrecarga oral de glucosa, HbA1c al diagnóstico y mutación.

#### Resultados:

La media de edad al diagnóstico fue de 11 años y medio. De los 4 casos, 3 fueron varones.

En nuestra serie, todos los casos presentaron antecedentes familiares de diabetes, confirmando la herencia en dicha rama familiar.

Dos pacientes presentaron obesidad/sobrepeso al diagnóstico, pero la aplicación de medidas dietéticas y la práctica de ejercicio físico permitió reducir el índice de masa corporal, además de mantener HbA1c <7% sin necesidad de tratamiento.

EDAD	SEXO	CONSULTA	A. FAM.	ANTROPOMETRÍA DEBUT	SOG	HbA1c	MUTACIÓN
1	11	M	GC en ayunas (máx 126mg/dl). Asintomático	3 Casos en las dos generaciones previas, rama materna. P: 61.3kg (p00-97) T: 145.5cm (p25-50) IMC: 28.95% (p>97)	Glucemias (mg/dl): 127/230/254/232/219 Insulina (mU/ml): 0/120min: <3/73.2	6.5%	Gen GCK (exón 9) Herencia materna
2	14	H	GC en ayunas (máx 126mg/dl). Asintomático	2 casos en la generación anterior, rama materna. Hermano caso 3. P: 83.7kg (p98) T: 178cm (p94) IMC: 26.42% (p92)	Glucemias (mg/dl): 119/141/116/136/133 Insulina (mU/ml): 5.5/93.6/21.8/15.7/20.2	6.3%	Gen GCK (exón 8) Herencia materna
3	11	H	GC en ayunas (máx 150mg/dl). Asintomático	2 casos en la generación anterior, rama materna. Hermano caso 2. P: 52.4kg (p85) T: 151.7cm (p77) IMC: 22.77% (p83)	Glucemias (mg/dl): 134/180/198/161/180 Insulina (mU/ml): 10.9/30/48.4/25.4/51	6.3%	Gen GCK (exón 8) Herencia materna
4	10	H	GC en ayunas (máx 120mg/dl). Asintomático	3 Casos en las dos generaciones previas, rama materna. P: 36.4kg (p49) T: 144.5cm (p72) IMC: 17.43% (p38)	Glucemias (mg/dl): 113/189/191/145/133 Insulina (mU/ml): 4.8/94.1/37.5/26.8/27.3	5.7%	Gen GCK (exón 9) Herencia materna

M: mujer; H: Hombre; GC: glucemia capilar.

#### Conclusiones:

Aunque la diabetes MODY no asocia obesidad, su presencia en dos casos dificultó la sospecha inicial, pero la información sobre los antecedentes familiares permitió la orientación diagnóstica.

El motivo principal de derivación a consulta fue una hiperglucemia asintomática casual, sin síntomas cardinales y con autoinmunidad pancreática negativa.

En las primeras descripciones de familias con mutaciones en el gen GCK, la presentación fue en forma de diabetes gestacional y en nuestros 4 pacientes existía este antecedente en la rama familiar afectada. El correcto diagnóstico evitó el tratamiento farmacológico, ya que la realización de dieta baja en hidratos de carbono y ejercicio físico facilitan una buena evolución, sin complicaciones.



**P1/d2d3-093 Diabetes****VARIANTE DE HEMOGLOBINA C EN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS: A PROPÓSITO DE UN CASO**

A. Herrero García<sup>1</sup>, J. Sánchez Zahonero<sup>1</sup>, C. Quiñones Torrelo<sup>2</sup>, F.J. Mares Diago<sup>1</sup>, A. Carratalá Calvo<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, <sup>(2)</sup>Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Introducción:**

Para monitorizar el control glucémico en pacientes con diabetes se utiliza como indicador la hemoglobina glicada; sin embargo, la exactitud de los métodos disponibles para determinar el valor de dicho parámetro en sangre puede verse condicionada por la presencia de variantes de hemoglobina. Conocer que un paciente con diabetes es portador de una variante de hemoglobina es fundamental para elegir la estrategia adecuada en el seguimiento.

**Caso clínico:**

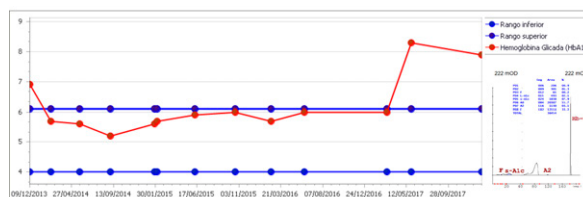
Niño de 8 años, originario de Colombia, que debuta con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) a los 4 años de edad, sin cetoacidosis. Destaca al diagnóstico una hemoglobina glicada (HbA1c) de 6,9%. Anticuerpos Anti-isletos de Langerhans positivos título 1/80. En los controles posteriores se aprecia una normalización casi completa de la HbA1c.

Por el contrario, los controles glucémicos comprenden valores entre 200-300 mg/dL y se coloca sistema de monitorización flash que confirma la mantenida situación de hiperglucemia. Dada la discrepancia de las cifras de glucemia con la HbA1c, se solicita fructosamina y electroforesis de hemoglobina.

El resultado de la fructosamina es de 441,0 µmol/L (205,0 - 285,0 µmol/L) y en el cromatograma de hemoglobina se descubre que el paciente es portador de hemoglobina C que supone, aproximadamente, un 34% de la hemoglobina total (heterocigoto AC). Este estudio permite cuantificar el porcentaje de otros tipos de hemoglobina, correspondiendo: hemoglobina F (Fetal) 0,20%, hemoglobina A2 3,30 % y hemoglobina glicada (HbA1c) 8,3 % (acorde al control metabólico subóptimo del paciente).

Al contrastar esta información con los padres, se aprecia mayor implicación en el manejo de la diabetes, y en las visitas sucesivas disminuye el valor de la fructosamina.

Aunque el diagnóstico de portador de hemoglobina C no tiene transcendencia clínica desde el punto de vista hematológico, ha sido fundamental para monitorizar correctamente el control glucémico del paciente.

**Conclusiones:**

Ante la discrepancia de los valores glucémicos con la HbA1c en pacientes con DM1, sospechar la presencia de variantes de hemoglobina.

En pacientes portadores de hemoglobina C, no es aconsejable monitorizar el estatus glucémico mediante la cuantificación de la HbA1c. En estos casos se recomienda la determinación de otros parámetros tales como la fructosamina.

**P1/d2d3-094 Diabetes****CARACTERÍSTICAS DE LOS DEBUTS DIABÉTICOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS**

A.I. Valladares Díaz, L. Lozano Rincón, A.C. Hernández Villarroel, M. Hernández Carbonell, M. Carrón Bermejo, C. Santana Rodríguez

Hospital General de Segovia. Segovia

**Introducción:**

La DM constituye una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, con una prevalencia de 1,7 individuos afectados por cada 1000 <20 años. La más frecuente en pediatría es la tipo 1, de etiología autoinmune.

Objetivo del estudio: describir las características de los debuts diabéticos producidos en nuestro centro entre Enero de 2008-Diciembre de 2017, así como su evolución posterior.

**Materiales y métodos:**

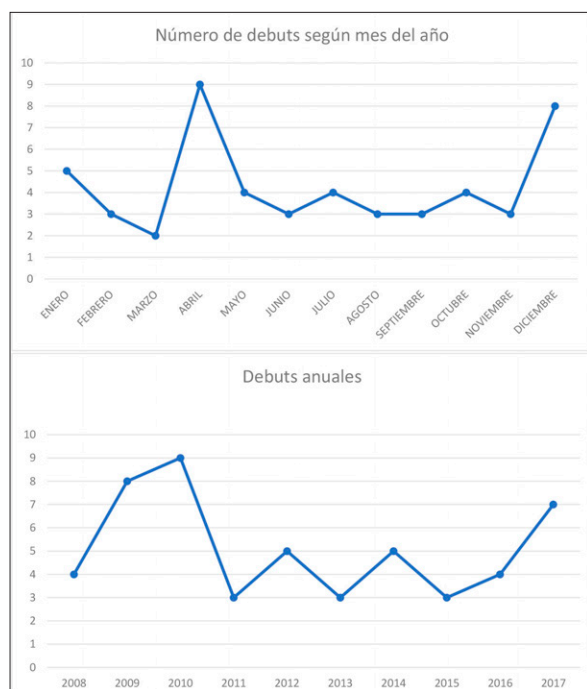
Estudio descriptivo, retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas de los debuts diabéticos en <14 años registrados entre los años 2008-2017 en nuestro hospital. Variables estudiadas: sexo, edad, nacionalidad, antecedentes personales y familiares, infecciones previas al diagnóstico, IMC al diagnóstico en desviaciones estándar(DE) según Hernández, resultados analíticos, tipo de tratamiento al inicio (pauta basal-bolo o insulino terapia en perfusión), traslado a UCI, complicaciones asociadas al debut, control glucémico posterior e ingresos por descompensaciones. Análisis estadístico: SPSSv23.

**Resultados:**

Se registraron 51 casos (ver tabla: distribución en meses y años); 33,3% (n=17) eran mujeres; 31,4%



(n=16) tenían nacionalidad extranjera; 41,2% (n=21) no presentaba antecedentes familiares. 3pacientes fueron diagnosticados por hiperglucemia aislada(5,8%), uno de ellos era seguido por enfermedad celiaca previa. El 23,5%(n=12) refería infección previa al debut. Media de IMC:-0,26DE. 3pacientes presentaban obesidad(5,8%) y 4sobrepeso(7,8%). Glucemia y HbA1C media al diagnóstico: 468,39mgr/dl y 10,68%. En 38 pacientes(74,5%) se inició insulino terapia en perfusión. Se detectó un caso de microalbuminuria y otro de alteraciones neurológicas al debut. 6pacientes presentaron autoinmunidad negativa(13,9%). Tiempo medio de ingreso: 9días. 7pacientes precisaron UCI(13,7%). 3pacientes comenzaron tratamiento con ISCI durante su evolución; uno se encuentra pendiente de su implantación. Media de la última HbA1C:8,25%(n=38) [intervalo 5,75%-13,3%]. El 55,26% presenta una última HbA1C $\geq$ 7,5% (n=21). 27,5% (n=14) reingresó por descompensaciones. 9pacientes (17,6%) fueron derivados a otro centro y uno se encuentra pendiente de endoscopia para descartar enfermedad celiaca concomitante.



#### Conclusiones:

El 55,26% de nuestros casos presenta mal control metabólico y descompensaciones posteriores, situación que en parte puede ser explicada por la diferencia cultural de una gran parte de nuestra población, llegando a producirse incluso dificultades idiomáticas. Es necesario realizar una buena educación diabetológica y un seguimiento estrecho de nuestros pacientes para evitar complicaciones crónicas de dicha enfermedad.

#### P1/d2d3-095 Diabetes

#### USO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS EN DIABETES TIPO 1 ¿TAMBIÉN DURANTE EL PARTO?

N. Pons Fernández<sup>1</sup>, J. Sanz Gallur<sup>2</sup>, A. Gomez Sanz<sup>2</sup>, F. Calvo Rígal<sup>2</sup>, F.J. Soriano Vidal<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Lluís Alcanyís. Valencia, <sup>(2)</sup>Unidad Diabetes. Hospital Lluís Alcanyís. Valencia, <sup>(3)</sup>Ginecología Obstetricia. Hospital Lluís Alcanyís. Valencia

#### Introducción:

La gestación y el parto en las diabéticas tipo 1 se asocian con un mayor riesgo de resultados adversos para madre y recién nacido. Se ha demostrado que el estricto control glucémico durante embarazo, Hb1ac  $\leq$ 6 reducen estas complicaciones. Las nuevas tecnologías, infusora continua insulina (ISCI) y monitorización continua glucosa (MCG), pretenden lograr un excelente control glucémico, minimizar hipoglucemias y disminuir las complicaciones neonatales.

#### Método:

Presentamos un caso de manejo con ISCI y MCG durante el proceso de parto, sin complicaciones, siendo una experiencia muy gratificante para padres y equipo diabetológico.

#### Resultados:

Gestante de 34 años diabética tipo 1 desde los 18 años con buen control metabólico, pregestación Hb1ac 7% y durante embarazo 6%. Portadora ISCI tres años antes (aumento necesidades insulínicas durante gestación). Hipotiroidismo autoinmune detectado en primer trimestre y en tratamiento sustitutivo. Fondo de ojo y función renal normales. Embarazo normoevolutivo controlado en consulta de riesgo. Parto inducido a las 38 semanas. Durante dilatación y parto se mantiene con ISCI (120% tasa basal + bolos si glucemia >120 mg/dl), aporte i.v. de glucosa y oxitocina en dosis crecientes. Mantiene controles glucémicos estrechos (147 $\pm$  20 mg/dl). La propia paciente controla los bolos de insulina a administrar. Tras 12 horas de parto se realiza cesárea por no progresión. Se suspende durante acto quirúrgico ISCI y MCG reanudándose en puerperio inmediato, a los 30 minutos. No precisó insulina i.v. No se observaron complicaciones del uso de ambas técnicas. Preciso colaboración de la unidad diabetes. El recién nacido realizó piel con piel en URPA y no presentó complicaciones. La madre declaró su experiencia como gratificante, estuvo activa y participó en todo el proceso de parto en lo que pudo contribuir su manejo activo de la diabetes.

#### Conclusiones:

Las nuevas tecnologías nos permiten un mejor manejo de la diabetes en las gestantes, disminuyendo complicaciones en madre y recién nacido. Aunque

son pocos los estudios realizados con ISCI y MCG durante el proceso del parto consideramos nuestra experiencia piloto como positiva y necesaria para hacer el parto lo más fisiológico posible. Cabría discutir la necesidad de suspender ISCI y MCG durante cesáreas.

#### **P1/d2d3-096 Diabetes**

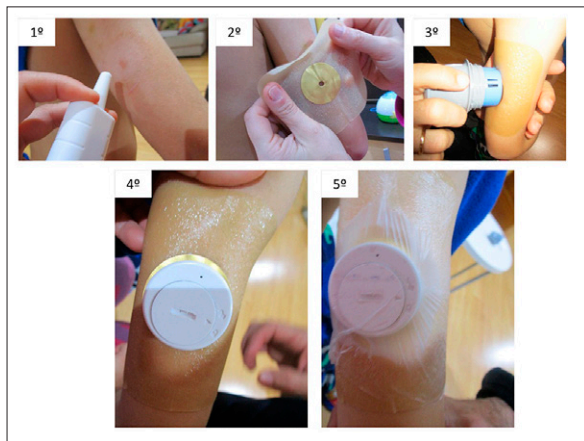
##### **ALERGIA A SENSOR DE GLUCEMIA EN UN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

V.M. Padín Vázquez, D. Sandín Fernández, C.L. Rey Cordo, J.L. Chamorro Martín, J.R. Fernández Lorenzo

*Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo*

Los acrilatos son materiales plásticos que forman parte de la composición de algunas pinturas, barnices y adhesivos (incluidos dispositivos de ámbito médico). Estos materiales pueden llegar a causar reacciones cutáneas en algunos usuarios, sugestivas de dermatitis de contacto. El acrilato de isobornil (IBOA) forma parte del adhesivo de ciertos dispositivos de implantación subcutánea utilizados por pacientes con diabetes mellitus, como bombas de insulina o sistemas de monitorización de glucosa. En la literatura hay descritos casos de reacciones de hipersensibilidad al IBOA, algunas series apuntan reacciones hasta en el 18% de pacientes usuarios de sensores de glucosa.

Presentamos el caso de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 en el que se constata alergia a acrilato de isobornil.



#### *Caso clínico:*

varón de 7 años diagnosticado de diabetes mellitus a los 6 años de edad. Se decide colocación de un sistema de monitorización continua de glucosa que mide los niveles de la misma en líquido intersticial de tejido celular subcutáneo. Este dispositivo se coloca en la parte posterior del brazo y se mantiene en su posición gracias a una almohadilla adhesiva. Tras su colocación, acuden a consulta por eccema

en la zona del sensor compatible con dermatitis de contacto.

Con el objetivo de seguir usando el sensor y evitar reacciones cutáneas se idea la siguiente maniobra:

1. Aplicación de propionato de fluticasona en la piel.
2. Colocación un apósito hidrocoloide en el brazo.
3. Colocación de disco de oro fino en la zona del sensor con un orificio libre que permita la entrada del catéter del sensor en la piel.
4. Implantación del sensor sobre el disco de oro.
5. Se recubre todo con un apósito transparente hipoalergénico.

En conclusión, podemos decir que ciertos componentes (como IBOA) de los dispositivos utilizados en niños diabéticos pueden causar dermatitis de contacto. El tratamiento consiste en la retirada del sensor o la colocación de algún mecanismo de barrera que impida el contacto del alérgeno con la piel del paciente. La solución definitiva radica en la producción de dispositivos con materiales hipoalergénicos.

#### **P1/d2d3-097 Diabetes**

##### **DIABETES MODY 5. REVISIÓN DE DIAGNÓSTICO FAMILIAR**

L. Camacho Lozano, C. de la Cámara Morano, E. García Martínez, M. Antón Gamero, C. Pérez García

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

La diabetes MODY 5 es un tipo de diabetes monogénica poco frecuente de inicio temprano y que requiere insulino terapia. Está asociada a malformaciones renales de diversos fenotipos, complicaciones microvasculares precoces, hipoplasia pancreática, disfunción hepática y malformaciones genitales, como útero septo. Causada por mutación en el gen *HNF-1 beta*, con herencia autosómica dominante o aparición de novo.

Presentamos un caso de diabetes MODY 5 con enfermedad renal crónica estadio III. El diagnóstico ha dado lugar a reevaluación de otros familiares afectados de nefropatía y diabetes.

Seguido en Consulta de Nefrología Infantil por diagnóstico prenatal de riñón único, sin reflujo vesicoureteral asociado. En el primer año de vida, se detecta ERC leve e hipertransaminasemia no filiada. A los 12 años de edad se detecta hiperglucemia en ayuno en varias determinaciones rutinarias

Antecedentes Familiares: madre diagnosticada diabetes 1 y nefropatía diabética (biposia renal no concluyente). Tío materno esteatosis hepática. Tías paternas lupus.

Antecedentes Personales: embarazo controlado por diabetes materna, diagnóstico prenatal agenesia renal derecha, parto eutócico a término, peso nacimiento 2700g.

#### Exploración

Peso: 56.5 kg (p64, 0.36 DE). Talla: 160 cm (p51, 0.04 DE). IMC: 22.07 % (p68, 0.47 DE). TA Sistólica: 114 mmHg (p65, 0.4 DE). Diastólica: 53 mmHg (p20, -0.86 DE).

#### Pruebas Complementarias:

Urea/Cr: 67/1.21 mg/dl. FG estimado Schwartz 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Albuminuria negativa

Hemoglobina A1c 6.1 %

Tolerancia a la glucosa: basal Glucosa 107 mg/dL, 120 minutos 144 mg/dL

Srm-Insulina 13.6 mU/L, Péptido C 1.24 pmol/mL

Autoinmunidad: Antitransglutaminasa, Antimicrosomales, anti islotes pancreáticos, antireceptor de insulina, anti GAD y anti IA2 negativos.

Ecografía: Área hepato-biliar, páncreas y bazo sin hallazgos de significado patológico.

Fosa renal derecha vacía. Riñón izquierdo de 8,5 cms. Discreto aumento de ecogenicidad cortical, con buena diferenciación cortico-medular.

Genética: el paciente y su madre presentan variante patogénica en el exon 2 del gen HNF1B, c.494G>A (p.Arg165His), en heterocigosis que ha sido previamente descrita como causante de enfermedad glomerulopática/hipoplasia renal.

#### Conclusiones:

es una entidad poco frecuente, probablemente infradiagnosticada. Debe sospecharse en individuos con anomalías del tracto urinario e hiperglucemia y especialmente si hay otros familiares de primer grado afectados

#### P1/d2d3-098 Diabetes

#### RELACIÓN ENTRE CALIDAD DE VIDA Y CONTROL METABÓLICO, TIPOS DE TRATAMIENTO CON INSULINA Y MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

N. Lacámara Ormaechea, I. Martínez Badas, M. Balseiro Campoamor, L. Golmayo, A. Ruiz Serrano, P. Ros Pérez

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

La calidad de vida es un aspecto fundamental en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes tipo 1 (DM1). Los sistemas de monitorización de glucemia (SMG) así como los de infusión continua de insulina (SICI) pueden ayudar a mejorar aspectos psicosociales tanto de los pacientes como de sus familiares. La encuesta Peds-

QL3.0 es un instrumento de medida validado para valorar la calidad de vida en pacientes pediátricos con DM1.

#### Objetivos:

Analizar la relación entre el control metabólico (HbA1c), la utilización de SMG y de SICI con la calidad de vida en un grupo de pacientes pediátricos y familiares con DM1.

#### Material y métodos:

Estudio descriptivo aplicado a pacientes a 63 pacientes pediátricos con DM1 y 54 padres mediante encuesta de calidad de vida (PedsQL 3.0). Se recogieron datos de sexo, edad, estadio puberal, tiempo de evolución de DM1, HbA1c actual (HPLC; Menarini), uso de SICI, SMG (FreeStyle Libre/DexcomG4-G5/EnliteTM) y la existencia de otras enfermedades. Estudio comparativo de muestras mediante t student. Se considera p<0.05 como criterio de significación estadística.

#### Resultados:

Los resultados quedan resumidos en tabla 1. Contestaron la encuesta 63 pacientes (58 niños) con media de edad de 12.8 ± 3.4 años (54% varones y 74.5% puberales) y 54 padres. El tiempo de evolución de DM1 fue de 4.7 ± 3.1 años y la HbA1c 7.3 ± 0.85%. Un 42.8% usaban un SMG y un 33% SICI. El 84% no tenían otros diagnósticos.

Tabla 1. Resultados encuesta PedsQL 3.0

	HbA1c≤7.5%	HbA1c>7.5%	p
8-12 años	73.6±16.4 (n=15)	58.3±16.5 (n=6)	0.07
13-18 años	75.6±10.6 (n=21)	70.6±7 (n=16)	0.11
Total	74.5±14.2 (n=36)	67.3±11.5 (n=22)	0.03*
	sin SMG	Con SMG	
8-12 años	63.1±18.9 (n=11)	76.1±13.7 (n=10)	0.09
13-18 años	75.5±9.1 (n=24)	69.7±9.4 (n=13)	0.08
Total	71.6±13.4 (n=35)	72.5±11.6 (n=23)	0.8
	Múltiples dosis	SICI	
8-12 años	65.5±17.7 (n=11)	73.4±17.3 (n=10)	0.32
13-18 años	73.6±9 (n=26)	73.29±10.2 (n=11)	0.94
Total	71.2±12.7 (n=37)	73.33±13.7 (n=21)	0.55

El grupo con HbA1c ≤ 7.5% tuvo una puntuación de calidad de vida percibida significativamente mayor que aquellos con HbA1c > 7.5% (74.5 14.2 vs 67.3 11.5; p< 0.05), no así sus padres; independientemente de tiempo de evolución de DM1, edad o sexo. No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida en relación al uso de SICI y/o SMG.

#### Conclusiones:

La mejoría de control metabólico en los pacientes con DM1, estimado por los niveles de HbA1c, contribuye a mejorar la calidad de vida percibida según PedsQL 3.0.

El uso de nuevas tecnologías aplicadas a la diabetes (SICI y SMG) en nuestros pacientes no parece estar relacionado con una mayor calidad de vida percibida

#### P1/d2d3-099 Suprarrenales

##### VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FORMAS CLÁSICAS POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

M. Sanz Fernández, E. González Ruiz de León, P. Fernández Martínez, L. Carrascón González-Pinto, D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

##### Introducción:

El crecimiento en los pacientes con formas clásicas por déficit de 21 hidroxilasa puede verse disminuido debido al hiperandrogenismo asociado a la propia enfermedad y al tratamiento corticoideo que precisan.

##### Objetivos:

Analizar la talla adulta (TA) y pronóstico de talla adulta (PTA) de nuestra cohorte de pacientes afectados de forma pérdida salina (PS) o virilizante simple (VS).

##### Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo y retrospectivo. Se define TA como la alcanzada cuando velocidad de crecimiento es  $< 1\text{cm/año}$  y PTA calculado según método Bayley-Pinneau.

##### Resultados:

Se han incluido 26 pacientes (15 con TA y 11 PTA). De ellos 17 tenían PS (5 mujeres y 12 varones) y 9 VS (2 mujeres y 7 varones).

El Z-score de la TA/PTA en los varones es  $-0,20 \pm 1,48$  y en las mujeres  $0,22 \pm 1,04$  ( $p = 0,0498$ ). El Z-score en los pacientes con PS ( $0,35 \pm 1,00$ ) fue superior al de VS ( $-0,98 \pm 1,63$ ) ( $p = 0,017$ ).

Al comparar cada paciente con su TG, 21 alcanzan una TA/PTA mayor o igual a su TG. En 5 pacientes la TA/PTA es inferior a su TG: 2 varones con PS cuya

diferencia respecto a TG es  $-6,72$  y  $-5,72$  cm, respectivamente; 3 con VS (1 mujer con talla inferior a  $8,20$  cm respecto a su TG y 2 varones con tallas inferiores a  $8,50$  cm y  $17$  cm, respectivamente). Al comparar cada paciente con su TG, se ha encontrado una correlación  $-0,13$  DE (IC 95%:  $-0,57$ ;  $0,31$ ), sin encontrarse diferencias significativas ( $p = 0,542$ ) es decir crecen acorde a su potencial genético.

En la pubertad, la edad ósea está acelerada respecto a la edad cronológica en las formas VS ( $1,08 \pm 0,28$ ) mientras que en las formas PS ( $0,81 \pm 0,16$ ) es acorde ( $p = 0,024$ ). Se ha encontrado una correlación directa entre TA/PTA y dosis de mineralocorticoide empleada en pubertad ( $R = 0,440$ ,  $P = 0,176$ ), pero no existe correlación con la dosis de hidrocortisona.

##### Conclusiones:

La TA no difiere de una forma estadísticamente significativa de su TG, sin embargo 5 de 26 pacientes presentaron una TA/PTA inferior a su potencial genético.

En nuestra cohorte, los pacientes con PS crecen más que los pacientes con VS.

#### P1/d2d3-100 Suprarrenales

##### ¿DÓNDE ESTABAN LOS PACIENTES CUANDO RECIBIERON EL RESULTADO DEL CRIBADO NEONATAL DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA?

M. Sanz Fernández, E. González Ruiz de León, E. Dulín Iñiguez, M. Güemes Hidalgo, M.D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: El Programa de Cribado Neonatal (PCN) permite detectar las formas clásicas (FC) por déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) en una fase pre-sintomática. La detección precoz, la intervención médica adecuada y el tratamiento inmediato evitan el daño neurológico y reducen la morbilidad. Objetivo: Analizar la sospecha clínica y donde estaban los pacientes cuando recibieron el resultado del PCN de 21OHD.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con FC por 21OHD seguidos en nuestra Unidad y detectados mediante PCN de la Comunidad Autónoma de Madrid entre 1990-2015. Resultados: Se incluyeron 46 pacientes (36 PS y 10 VS). En 35 (76,1%) no existía sospecha de enfermedad cuando recibieron el resulta-

Tabla 1. Valores de talla adulta (TA) y PTA (pronóstico de talla adulta) en función del sexo y de la forma clínica y respecto a la talla genética (TG).

		TA/PTA (cm) Media ± DE	p	Z-score TA/PTA Media ± DE	p	TA/PTA – TG (cm) Media ± DE	p	Z-score TA/PTA – TG Media ± DE	p
Global		171,26 ± 9,70		-0,09 ± 1,37		-0,28 ± 6,21		-0,10 ± 1,01	
Sexo	Varones	174,48 ± 8,84	0,002	-0,20 ± 1,48	0,498	-0,46 ± 6,58	1,000	-0,15 ± 1,05	0,866
	Mujeres	162,51 ± 5,97		0,22 ± 1,04		0,19 ± 5,54		0,03 ± 0,96	
Forma clínica	PS	173,25 ± 7,85	0,241	0,35 ± 1,00	0,017	-0,52 ± 4,97	0,711	0,03 ± 0,84	0,672
	VS	167,50 ± 12,11		-0,98 ± 1,63		-1,81 ± 8,20		-0,36 ± 1,30	



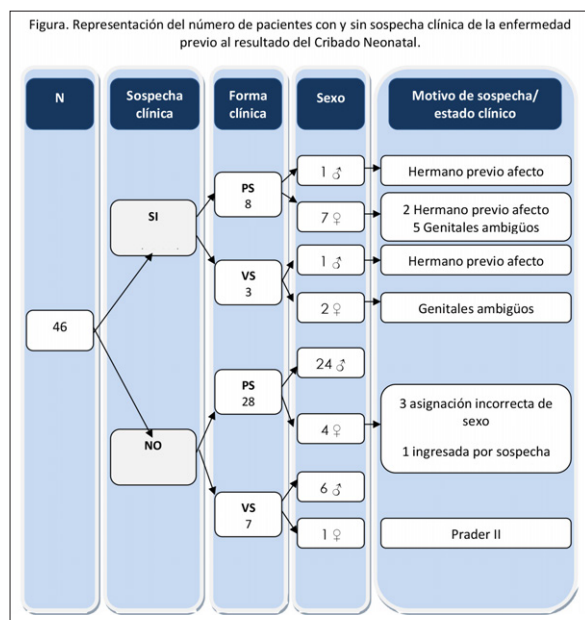
do del Cribado (28 PS y 7 VS) frente a 11(23,9%) en los que sí existía sospecha de enfermedad (8 PS y 3 VS).

Cuando se obtuvo el resultado del PCN: 30 niños (65,2%) estaban en sus domicilios sin sospecha de enfermedad, 5(10,8%) estaban en sus domicilios con seguimiento hospitalario por sospecha de alguna enfermedad y 11(24,0%) estaban ingresados. -Pacientes en domicilio sin sospecha clínica de enfermedad (n=30): 23 PS (22 varones y 1 mujer con asignación incorrecta de sexo al nacimiento) y 7 VS (6 varones y 1 mujer con Prader II).

-Pacientes en domicilio en seguimiento por sospecha de alguna enfermedad (n=5): 2 por diagnóstico prenatal por familiar afecto (1 varón con VS y 1 mujer con PS), 2 mujeres con PS con asignación incorrecta de sexo al nacimiento y 1 mujer con VS en estudio por Prader III.

26 pacientes con PS (23 varones y 3 mujeres) estaban en sus domicilios.

-Pacientes hospitalizados (n=11): 4 ingresados por genitales ambiguos, 2 por sospecha de 21OHD (1 mujer con diagnóstico prenatal y 1 varón con hermano afecto de PS), 3 por sepsis (2 mujeres con PS y 1 varón con PS), 1 por ictericia y 1 por hipoglucemias.



#### Conclusiones:

El PCN permite identificar las formas severas y evitar la instauración de cuadros graves de deshidratación, shock y muerte; disminuir el tiempo con asignación incorrecta de sexo al nacimiento en las niñas virilizadas y detectar precozmente los varones con forma VS.

#### P1/d2d3-101 Suprarrenales

#### HIPERCORTISOLISMO EN PACIENTE ONCOLÓGICO

M.M. Martínez López, J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, I. Lázaro Rodríguez, M. Baro Fernández, J. Sánchez del Pozo

Hospital Doce de Octubre. Madrid

#### Introducción:

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia. Constituye el 80% de todas las leucemias en la edad pediátrica. El Síndrome de Cushing (SC) secundario a infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC), es una entidad muy poco frecuente. Se ha descrito presencia de blastos en hipófisis e hipotálamo en estos pacientes que podrían explicar esta hiperproducción hormonal.

Presentamos el caso de una niña diagnosticada de LLA B en fase de mantenimiento que desarrolla un hipercortisolismo como primera manifestación de recaída de su enfermedad y afectación del SNC.

#### Caso Clínico:

Niña de 2 años con antecedente de LLA a los 10 meses de vida. Remitida por aumento llamativo de peso en 3 meses, avidez por la comida y debilidad. Preciso tratamiento con corticoides, que había suspendido 1 año antes. A la exploración: Irritabilidad marcada, HTA y fenotipo Cushing (cara en luna llena, obesidad troncular y adelgazamiento de extremidades). Analítica: Insulina: 29.2µU/ml [2.6-24.9]; Cortisol (8:00h): 42.93µg/dl [6.00-18.00] y cortisol (23:00h): 22.86µg/dl [2.00-9.00]; Test de Nugent (dexametasona a 20mcg/Kg): Cortisol 24.13 µg/dl [< 5 mcg/dL]; ACTH basal: 57.01 pg/ml [4.70-48.80]; Supresión con dexametasona a dosis altas (120mcg/Kg): 2.88µg/dl.

Ante la sospecha de un hipercortisolismo de origen hipofisario se solicita determinación del resto de hormonas hipofisarias, todas en rango normal. Se solicita resonancia cerebral que muestra hematomas subdurales bilaterales y afectación córtico-subcortical generalizada, sin objetivarse lesión hipofisaria. Ecografía abdominal, resonancia torácica-abdomino-pélvica y ecografía tiroidea: normales. Determinación de catecolaminas en orina y calcitonina en rango normal. En la evolución desarrolla fiebre, pancitopenia con presencia de blastos en sangre periférica y en líquido cefalorraquídeo diagnosticándose de recidiva combinada en médula ósea y SNC, e inicia quimioterapia. Durante los tres meses siguientes, y pese a estar en tratamiento con corticoides, desaparece el fenotipo Cushing, se normaliza el peso y desaparecen las alteraciones del parénquima cerebral en la resonancia cerebral.



**Conclusiones:**

El SC secundario a infiltración leucémica del SNC es una entidad muy poco frecuente. Como en otros casos de hipercortisolismo secundario, el tratamiento del proceso primario, permite la resolución de las alteraciones endocrinológicas.

**P1/d2d3-102 Suprarrenales****CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE PACIENTES CON ADRENARQUIA PREMATURA**

S. Grau Montero<sup>1</sup>, C. Sánchez Garre<sup>2</sup>, A. Martínez Mejías<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Pediatría. Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa. <sup>(2)</sup> Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa.

**Introducción:**

La adrenarquia es un proceso fisiológico que se manifiesta clínicamente por pubarquia, axilarquia, olor corporal tipo adulto, pelo y cabello grasos, acné y aceleración del crecimiento, y bioquímicamente, por aumento de los precursores androgénicos adrenales. La aparición de los síntomas referidos antes de los 8 años en las niñas y 9 años en los niños define la adrenarquia prematura (AP).

Aunque generalmente es un proceso benigno, es importante descartar patologías como Hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica (HSCNC), Pubertad precoz y Tumores productores de andrógenos. Además, en diferentes estudios se ha observado una asociación con bajo peso al nacimiento, obesidad y riesgo de síndrome metabólico e hiperandrogenismo.

**Objetivo:**

Describir las características clínicas y bioquímicas de nuestros pacientes con AP.

**Material y métodos:**

Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados de AP durante el periodo de enero de 2007 a enero de 2017. Analizamos datos referentes a edad gestacional, antropometría neonatal, sexo, motivo de consulta, edad al diagnóstico, manifestaciones clínicas, edad ósea y estudio hormonal.

**Resultados:**

Del total de 76 pacientes incluidos en el estudio, solamente 3 niñas eran pequeñas para la edad gestacional (PEG). El síntoma de presentación más frecuente fue pubarquia, seguido de axilarquia. El porcentaje de obesidad en el momento del diagnóstico fue 7% en niñas y 10,5% en niños. Del total de casos estudiados, sólo 4 niñas tenían valores de DHEAS <40 µg/dL, y 2 niñas y 3 niños valores basales de 17 OH Progesterona (17OHP) superiores

a 2 ng/mL. El test de ACTH resultó patológico en 3 casos, todos con valores basales de 17OHP >2 ng/mL. El estudio genético de estos últimos fue diagnóstico de HSCNC.

En la tabla resumimos los principales datos de los parámetros estudiados.

	Niñas	Niños
Número de casos, n (%)	57	19
<b>Datos neonatales</b>		
Edad gestacional, semanas <37 semanas, n	38,4 (29 – 41,6)	38,07 (35,4 – 41)
Peso al nacimiento, DS	6	4
Longitud al nacimiento, DS	-0,16 (-3,72 – 1,99)	-0,02 (-1,25 – 1,13)
Pequeño edad gestacional, n	-0,18 (-2,90 – 2,26)	-0,35 (-1,78 – 0,95)
<b>Clínica</b>		
Edad de inicio, años	3	0
<b>Primera visita</b>		
Edad, años	4 – 7,75	6 – 8,83
Pubarquia, n (%)	7,29 (4,41 – 9,25)	8,46 (6,33 – 9,83)
Pubarquia y axilarquia, n (%)	54 (94,7%)	18 (94,7%)
Talla, DS	11 (19,3%)	1 (5,2%)
IMC, DS	0,45 (-2,18 – 3,38)	0,42 (-0,83 – 1,79)
IMC ≥2DS, n (%)	0,36 (-1,12 – 3,03)	0,52 (-0,92 – 2,49)
<b>Estudios</b>		
Edad ósea, años (n)	4 (7%)	2 (10,5%)
Edad ósea adelantada 1–2 años, n (%)	9,60 (52)	7,69 (17)
Edad ósea adelantada >2 a, n (%)	8 (14%)	5 (26,3%)
DHEA-S µg/dL (n)	6 (10,5%)	3 (15,8%)
17 OHP ng/mL (n)	93,86 (22,8 – 250,9)	156,27 (51 – 308,8)
Androstendiona ng/mL (n)	0,89 (0,27 – 7)	1,80 (0,27 – 11,39)
Testosterona total ng/mL (n)	0,59 (<0,20 – 2,76)	0,87 (0,20 – 2,86)
Test ACTH patológico, n (total)	0,06 (<0,30 – 0,35)	0,11 (<0,30 – 0,34)
HSCNC, n	2	1
	(21)	(6)
	2	1

**Conclusiones:**

En la población estudiada, solamente el 0.4% de los pacientes fueron PEG, inferior al descrito en otras series. Como ya ha sido referido en la literatura, los valores basales de 17OH Progesterona son un buen marcador de sospecha de HSCNC. El seguimiento a largo plazo de pacientes con AP nos permitirá conocer mejor su asociación con factores de riesgo de enfermedad endocrino-metabólica y cardiovascular y su manejo.

**P1/d2d3-103 Suprarrenales****TALLA FINAL Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y MOLECULARES DE PACIENTES PORTADORES DE LA DEFICIENCIA DE 21 α-HIDROXILASA**

V. Sanchez Escudero<sup>1</sup>, M.J. Alcazar Villar<sup>2</sup>, C. Bezanilla Lopez<sup>3</sup>, A. Gonzalez Vergaz<sup>1</sup>, B. García Cuartero<sup>4</sup>, M.J. Rivero Martín<sup>2</sup>, B. Ezquieta Zubizaray<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid, <sup>(3)</sup>Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón, <sup>(4)</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>(5)</sup> Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:**

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva. Está aún por aclarar la posible repercusión clínica que el estado de portador tiene en los pacientes.

**Objetivo:**

determinar las características clínicas (en especial la talla final), analíticas y moleculares de nuestros pacientes portadores de mutación en el gen CYP21A2.

**Material y métodos:**

43 pacientes diagnosticados en la consulta de Endocrinología Infantil de 3 hospitales (1996-2017). La talla fue determinada según tablas de Estudio Español de Crecimiento 2008. 17 OH progesterona basal y tras 250 mcg de ACTH determinados por ELISA. Estudio molecular del gen CYP21A2 mediante PCR-ASO. Análisis estadístico: SPSS21.0.

**Resultados:**

de 43 pacientes (74.4% mujeres) 11 llegaron a talla adulta. 13% pretérmino; antropometría al nacimiento normal excepto dos pacientes PEG con catch up posterior. La edad media al diagnóstico fue 7,1 años (0-16 años). El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz (30,2%) seguido de antecedentes familiares (madre o hermano) (20,7%). 4 mujeres desarrollaron pubertad precoz (11,1%), precisando tres de ellas tratamiento frenador. El 44,1% de los pacientes presentaba la edad ósea acelerada. Nivel medio de 17 OH progesterona basal y tras ACTH: 2.25 ng/dl (dt: 2,0) y 9.5 ng/dl (dt: 4,2) respectivamente. Estudio molecular del gen: la mutación más prevalente fue p.Val282Leu (69,7%). Un 25,5% presentó una mutación severa, sin existir diferencias clínico-analíticas significativas entre el grupo portador leve versus severa (Tabla I). 7 pacientes fueron tratados con hidroaltesona.

Tabla 1. Análisis comparativo según el genotipo en portadores de mutación leve versus mutación severa del gen CYP21A2

Variable	Mutación Leve	Mutación severa	Significación
Edad de consulta (años)	7,1	6,9	P =0,23
Aceleración de edad ósea (años)	0,8	1,2	P=0,39
Edad de menarquia (años)	12,0	10,1	P=0,15
17OH progesterona basal (ng/dl)	2,28	2,19	P=0,63
17OH progesterona tras ACTH (ng/dl)	9,60	9,33	P=0,90
Talla genética (DS)	-0,88	-1,02	P =0,08
Talla final (DS)	-0,70	-1,81	P =0,21
Talla final corregida (DS)	-0,05	-0,57	P =0,71

La talla final de 11 pacientes fue -0,91 DS, pero al corregirlo por su talla genética fue -0,16 DS (-0,05 DS en portadores de mutación leve versus -0,57 DS en severa, no significativo). Se encontró una correlación negativa entre los valores de 17OH progesterona basal y las DS de talla final ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,04$ ). Conclusión: la talla final de nuestros pacientes portadores de déficit de 21  $\alpha$ -hidroxilasa es similar a su talla genética. Comparten síntomas con las formas

tardías de HSC, con una posible influencia del genotipo, por lo que éstos precisan un seguimiento endocrinológico además de consejo genético.

**P1/d2d3-104 Suprarrenales**

### MENARQUIA Y TALLA FINAL EN MUJERES CON FORMA NO CLÁSICA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA: RELACIÓN CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON GLUCOCORTICOIDES

G. Canestrino<sup>1</sup>, P. Narváez Manjarres<sup>2</sup>, P. Casano Sancho<sup>2</sup>, L. Suárez Ortega<sup>2</sup>, M. Ramón Krauel<sup>2</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona, <sup>(2)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

**Introducción:**

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC) es una enfermedad autosómica recesiva que determina deficiencia relativa de cortisol. El déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) constituye más del 95% de los casos.

**Objetivo:**

Conocer la edad de la menarquia y la talla final en adolescentes y mujeres jóvenes con HSC-NC seguidas en nuestro hospital.

**Sujetos y Métodos:**

Estudio retrospectivo de 24 pacientes del sexo femenino (edad primera consulta, 9 años) con HSC-NC por déficit de 21-hidroxilasa, con confirmación genética. La talla final se definió por una velocidad de crecimiento anual  $< 2$  cm/año, edad ósea (EO)  $> 15$  años o edad ginecológica (EG)  $> 2$  años. Las pacientes se dividieron en dos grupos según presencia de mutaciones leves ( $n = 15$ ), o leves/severas ( $n = 9$ ).

**Resultados:**

La Tabla 1 muestra los resultados principales.

Tabla 1

Datos Auxológicos según genotipo en pacientes con HSC-NC por déficit de 21-OH*			
Mutaciones	Leve/leve (n=15)	Leve/Severa (n=9)	Total (n=24)
Edad última visita (años)	17,1 $\pm$ 1,8	14,9 $\pm$ 1,9	16,3 $\pm$ 2,1
Edad menarquia (años)	11,5 $\pm$ 1,3	12,1 $\pm$ 1,4	11,8 $\pm$ 1,4
Talla Final (cm)	157,0 $\pm$ 4,9	156,0 $\pm$ 7,5	156,7 $\pm$ 5,9
Talla Final Corregida (DE)	0,0 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,8	0,0 $\pm$ 0,7
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	22,7 $\pm$ 3,5	23,4 $\pm$ 4,8	22,9 $\pm$ 3,9

\*Los datos son promedio  $\pm$  desviación estándar (DE)

Talla Final Corregida (DE): [Talla Final (DE)] - [Talla Media Parental (DE)]

El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz; el inicio de los síntomas (promedio  $\pm$

DE) ocurrió a los  $6,0 \pm 2,6$  años. La edad cronológica al diagnóstico fue de  $8,9 \pm 1,8$  años, y la EO de  $10,7 \pm 1,9$  años. Siete pacientes iniciaron glucocorticoides (GC) en la infancia y 17 en la adolescencia, la dosis promedio de hidrocortisona fue de  $14,9\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ . La mutación más frecuente (92% casos) fue la Val281Leu. La menarquia ocurrió a los  $11,8 \pm 1,4$  años ( $p > 0,05$  vs población general). No se evidenció diferencia entre la talla final corregida y la talla media parental. No se observaron diferencias en los parámetros estudiados en función del genotipo.

#### Conclusiones:

En nuestra serie de pacientes con HSC-NC debida a déficit de 21-OH la menarquia ocurre a una edad concordante con la de la población general y la talla final se sitúa en la zona diana. El genotipo no parece influir en la evolución auxológica de estas pacientes.

#### P1/d2d3-105 Suprarrenales

##### SÍNDROME PIERDE SAL. HIPOALDOSTERONISMO CONGÉNITO

M. Torres Rico<sup>1</sup>, G. Benitez Moscoso<sup>2</sup>, E. Jiménez Fernández<sup>2</sup>, B. Jiménez Crespo<sup>2</sup>, M. Díaz Suárez<sup>2</sup>, M. Mier Palacios<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Pediatría Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva,

<sup>(2)</sup> Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

El hipoaldosteronismo congénito (HA) es infrecuente en la infancia.

La presentación puede ser precoz en forma de pérdida salina grave o tardía como retraso del crecimiento.

Los pacientes muestran cifras elevadas de corticosterona y actividad renina plasmática (ARP) y normales de glucocorticoides, andrógenos y ACTH.

#### Caso clínico:

Neonato de 27 días de vida que ingresa por hipotonía generalizada, rechazo de tomas e hipoactividad.

Antecedentes personales: a término. Peso: 3410kg. No riesgo infeccioso. Parto por cesárea.

Lactancia mixta con escasa ganancia ponderal.

Antecedentes familiares sin interés.

Exploración física: Aceptable estado general, cutis marmórea, escaso pániculo adiposo, aspecto distrófico, mucosas húmedas, ojos hundidos, signo del pliegue +/- Fontanela normotensa, eupneico. Auscultación normal FC 150lpm. Abdomen normal. Genitales con escroto hiperpigmentado. Peso 3400g.

Pruebas complementarias: hemograma normal, bioquímica con perfil hepático y renal normal salvo

Na  $120\text{mEq/L}$ , K  $8,1\text{mEq/L}$ . EAB acidosis metabólica leve, ecografía abdominal normal, orina negativo, reactantes de fase aguda normales. Cultivos periféricos negativos

Se corrige hiponatremia pero sigue precisando aportes intravenosos de Na para mantener natriemia, se amplía estudio con perfil suprarrenal normal salvo niveles de aldosterona disminuidos y ARP elevada

Con la sospecha de hipoaldosteronismo hiperreninémico se inicia tratamiento con mineralocorticoides (9 fluorhidrocortisona) y se solicita estudio de CYP11B2.

Dada la normalización analítica y clínica, se disminuye aporte enteral de Na de forma progresiva manteniendo niveles analíticos adecuados.

En el estudio genético se confirma portador de variaciones pGlu198 Asp pVal386 Ala y c 1393-1394 ins TGC en el gen CYP11B2 en heterocigosis. La determinación de niveles de corticosterona en plasma elevados apoyó el diagnóstico.

Evolutivamente pudo disminuirse la dosis y actualmente se encuentra con crecimiento y evolución psicomotora normal.

#### Conclusiones:

El síndrome pierde sal es una causa de deshidratación en el lactante. La mayoría son secundarios a deficiencia de 21 hidroxilasa, pero se han identificado otras causas como el HA.

Los niveles plasmáticos normales de cortisol, 17 OH progesterona y andrógenos suprarrenales excluyen la HSC, y deben hacernos sospechar este diagnóstico.

Las mutaciones del gen CYP11 B2 originan déficit de aldosterona sintetasa, siendo ésta la causa más frecuente de HA.

#### P1/d2d3-106 Suprarrenales

##### HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DEFICIENCIA DE POR (P450 OXIDOREDUCTASA), ¿UNA CAUSA INFRECUENTE?

A.M. García Miguel<sup>1</sup>, P. Muñoz Martínez<sup>2</sup>, N. Buero Fernández<sup>3</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>4</sup>, L. Audí Parera<sup>5</sup>, J.P. López Sigüero<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Francisc de Borja. Gandía. Valencia, <sup>(2)</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. <sup>(3)</sup>Hospital Universitario Puertal del Mar. Cádiz. <sup>(4)</sup>Hospital Materno-Infantil. Málaga. <sup>(5)</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:**

El citocromo P450 oxidorreductasa (POR) es un electrón dador del enzima P450 tipo II, y que es necesario para la actividad del citocromo P450c17, enzima P450c21, la 21- hidroxilasa y el P450aro.

La deficiencia de POR es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen POR (7q11.23).

Las manifestaciones clínicas son muy variables, mutaciones graves causan insuficiencia suprarrenal, virilización en niñas y subvirilización en niños y/o malformaciones esqueléticas similares a las del síndrome de Antley-Bixler y mutaciones leves pueden causar únicamente infertilidad.

Los hallazgos de laboratorio incluyen niveles ligeramente elevados de 17-OH-progesterona con respuesta exagerada al test de ACTH y valores de androstendiona, DHEA, DHEA-S y cortisol que pueden estar disminuidos.

Su tratamiento se basa en dosis sustitutivas de glucocorticoides, que pueden no ser necesarias en todos los pacientes y deben ser individualizadas según la respuesta de cortisol al test de ACTH.

**Caso clínico:**

Niña de 9 años seguida en la consulta de Endocrinología infantil por virilización intraútero junto con virilización transitoria materna. Presentó genitales con estadio Prader IV, sin malformaciones esqueléticas ni otra sintomatología. Durante su seguimiento se realizó genitoplastia feminizante en 2010 y se le ha solicitado: análisis hormonal (ver tabla), cariotipo 46 XX, estudio molecular en gen de la aromatasa (CYP19A1) normal y estudio del gen POR detectándose dos mutaciones en heterocigosis:

- 1) c.70\_71delTC; p.Leu25PhefsTer93.
- 2) c.1648C>T; p.ArG550Trp.

Son mutaciones no descritas en la base HMGD (Human Mutation Gene Database) y probablemente patogénicas por programas de predicción in silico y su baja frecuencia en la población control. Pendiente estudio genético a los progenitores.

Actualmente, no precisa tratamiento y está prepuberal, con peso y talla en percentiles normales, destacando a la exploración clitoromegalia de 1cm, estenosis de antro vulvar y labios escrotiformes.

	17 Hidroxiprogesterona	DHEAs	Testosterona	ACTH	Cortisol	Androstendiona
2009	24 ng/ml	689 ng/ml	0.29 ng/ml			
2017	10.40 ng/ml	471 ng/ml	<0.07 ng/ml	65.2 pg/ml	14.3 ug/dl	0.15 ng/ml

**Comentarios:**

Presentamos este caso debido a su escasa frecuencia, destacando la importancia en estos pacientes de un buen seguimiento del desarrollo puberal, así como la valoración de glucocorticoides en situaciones de estrés.

**P1/d2d3-107 Suprarrenales****HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA VS ADRENARQUIA PRECOZ IDIOPÁTICA: PAPEL DEL TEST DE ACTH**

E. Lizarralde Atristain<sup>1</sup>, A. Vela Desojo<sup>1</sup>, G. Grau Bolado<sup>1</sup>, A. Rodríguez Esteves<sup>1</sup>, I. Rica Echevarria<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital De Mendaro. Gipuzkoa. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Cruces. Baracaldo

La pubarquia precoz es un motivo frecuente de consulta que puede ser expresión de una hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC). Las exploraciones complementarias iniciales orientan el diagnóstico pero clásicamente se ha establecido que se requiere hacer un test de ACTH para descartar esta patología de forma definitiva.

**Objetivos:**

Comparar los datos clínicos/analíticos de pacientes con HSCNC y adrenarquia precoz.

Valorar la talla final alcanzada en ambos grupos.

**Pacientes y métodos:**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en un hospital terciario mediante revisión de historia clínica, de pacientes diagnosticadas de HSCNC y adrenarquia precoz idiopática que han alcanzado talla final. Variables estudiadas: motivo de consulta; edad, antropometría y diferencia de EO-EC en la primera consulta; talla diana-SDS (TD-SDS); analítica basal (17-OH progesterona, testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y androstendiona) y test de ACTH; edad de menarquia y talla final-SDS (TF-SDS).

**Resultados:**

Se han incluido 25 pacientes mujeres, 60% con adrenarquia precoz idiopática y 40% con HSCNC. El principal motivo de consulta fue pubarquia precoz (72%). Los datos de ambos grupos se detallan en la tabla 1. El subgrupo con HSCNC tiene una talla inicial más alta, mayor avance en la EO y niveles más elevados de andrógenos y de 17-OH-P basales. No existen diferencias significativas en el resto de las variables. El test de ACTH se realizó en el 60% de los casos y no fue relevante en el diagnóstico de la HSCNC. En ambos grupos la talla final alcanzada fue similar a la talla diana.



	HSCNC n=10		Adrenarquia Precoz n=15		P
	Media	SD	Media	SD	
Edad diagnóstico (años)	7,79	±2,83	6,38	±1,06	ns
Talla inicio (SDS)	1,41	±1,19	0,26	±1,17	0,043
Peso inicio (SDS)	1,92	±1,49	0,66	±1,22	0,026
IMC inicio (SDS)	0,89	1,23	0,76	0,76	ns
EO-EC al diagnóstico (años)	2,42	±1,32	1,5	±0,55	0,029
17OHP (ng/ml) (rango)	19,45 (9,5-39,4)	±10,83	0,8 (0,1-3,2)	±0,89	0,000
DHEAS (ng/ml)	1409,8	±857,71	865,04	±542,49	ns
Testosterona (ng/dl)	40,08	±26,07	15,55	±10,74	0,002
17OHP tras ACTH (ng/ml)	31,06	±10,43	2,18	±1,11	0,000
Menarquia (años)	11,7	±1,02	11,7	±0,97	ns
Talla Final (SDS)	-0,28	±1,26	-0,42	±0,86	ns
Talla Diana (SDS)	0,05	±1,18	-0,12	±0,97	ns

Tabla 1. Comparación de medias. Test no paramétrico U Mann-Whitney.

### Conclusiones:

Las pacientes con HSCNC presentan desde el inicio un mayor avance de la edad ósea con niveles superiores de andrógenos y de 17-OH-progesterona basal. El test de ACTH en esta serie no aportó ningún diagnóstico de HSCNC, por lo que sugerimos que se realice solo en situaciones clínicas compatibles con avance de EO importante, andrógenos elevados y un nivel de 17-OH-Progesterona superior a 3,2 ng/ml. La talla final alcanzada en ambos grupos es similar y sin diferencias con su talla diana.

### P1/d2d3-108 Suprarrenales

#### SEGUIMIENTO DE NIÑAS AFECTAS DE PUBARQUIA PRECOZ IDIOPÁTICA: EVOLUCIÓN A LA ETAPA ADULTA

E. Lizarralde Atristain<sup>1</sup>, A. Vela Desojo<sup>2</sup>, O. Morientes Carbajo<sup>3</sup>, N. Muñoz García<sup>3</sup>, G. Grau Bolado<sup>3</sup>, I. Rica Echevarria<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital de Mendara. Gipuzkoa, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. CIBERDEM. CIBERER, <sup>(3)</sup>Hospital Universitario Cruces. Baracaldo

La pubarquia precoz es en general secundaria a una activación aislada y precoz, de la síntesis androgénica suprarrenal. Tras descartar patología, es preciso realizar un control evolutivo ya que algunos autores han descrito su asociación con hiperandrogenismo ovárico funcional, dislipemias y obesidad en la edad adulta.

### Objetivo:

Conocer los datos antropométricos y analíticos basales de mujeres diagnosticadas de pubarquia precoz en un hospital terciario.

Describir la morbilidad posterior asociada.

Conocer talla final (TF) alcanzada.

### Pacientes y metodología:

Estudio descriptivo mediante revisión retrospectiva de historia clínica y contacto prospectivo con lla-

mada telefónica para conocer la situación clínica posterior al alta. Variables a estudio: antropometría al nacimiento, talla diana (TD)-SDS, antecedentes familiares (AF); al diagnóstico: edad media, talla-SDS, IMC-SDS, diferencia EO-EC, analítica basal (DHEA-S, 17-OH-progesterona, testosterona), realización test ACTH; en pubertad: edad de inicio, edad de menarquia; etapa adulta: TF-SDS, TD-TF-SDS, niveles de LDL mg/dl, presencia de hirsutismo e irregularidades menstruales, IMC-SDS.

### Resultados:

Se ha estudiado 77 pacientes, edad media al diagnóstico de 6,7 años; 13% con AF de hirsutismo, infertilidad o síndrome de ovario poliquístico (tabla 1). En un 22,4% de las pacientes se realiza test de ATCH. Edad media de inicio puberal 9,6 años; edad media de menarquia 11,99 años (84,2% presenta menarquia en el momento de estudio). TF media 161,41 cm (0,03 SDS media) alcanzada en 68 pacientes, sin diferencias significativas con su TD. En la edad adulta 19,4% presentan hirsutismo, 6,9% obesidad y 19,4% reglas irregulares.

Datos al diagnóstico n= 77		
	Media	DE
Peso natal SDS	-0,47	1,01
Longitud natal SDS	-0,31	1,11
Edad de pubarquia (años)	6,7	0,96
Talla-SDS	0,79	1,05
IMC-SDS	0,56	1,04
EO-EC (años)	1,16	0,90
DHEA-S ng/ml	853,61	573,81
17OHP ng/ml	0,74	0,56
Testosterona ng/dl	17,29	21,44
TD-SDS	-0,12	0,84
Edad adulta n= 68		
Edad	19,07	8,42
TF-SDS	0,02	1,1
LDL (mg/dl)	89,66	20,85
IMC-SDS	0,13	0,33

Tabla 1. Datos pacientes.

### Conclusiones:

Las pacientes con pubarquia precoz idiopática de nuestro estudio inician pubertad dentro de límites de normalidad con menarquia a una edad media de 11,99 años. Alcanzan una talla final media normal, similar a su talla diana. Durante el seguimiento posterior no han presentado comorbilidades ya que la prevalencia de obesidad, dislipemia, hirsutismo e irregularidades menstruales es similar a la población general.



**P1/d2d3-109** *Misceláneas***AUTOINMUNIDAD E INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. SÍNDROMES INMUNOLÓGICOS DE INTERÉS ENDOCRINOLÓGICO (A PROPÓSITO DE 5 CASOS CLÍNICOS)**

L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, M. Bravo García-Morato<sup>2</sup>, A. Colmenero Velázquez<sup>2</sup>, R. Rodríguez Pena<sup>2</sup>, F. Santos Simarro<sup>3</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>, S. García Miñaur de la Rica<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid, <sup>(3)</sup> Hospital Universitario La Paz. Instituto de Genética Médica y Molecular. Madrid

**Introducción:**

Previamente se consideraba la autoinmunidad y las inmunodeficiencias como entidades mutuamente excluyentes; sin embargo, gracias al mayor conocimiento de los mecanismos implicados en la señalización y la compleja regulación del sistema inmune, añadido a la aplicación de los análisis genéticos, se han ido revelando las complejas relaciones entre los síndromes de inmunodeficiencias primarias y las enfermedades autoinmunes.

**Objetivos:**

Aumentar el conocimiento de las inmunodeficiencias que ocurren concurrentemente con enfermedades autoinmunes y subrayar la necesidad de iniciar los estudios genéticos apropiados.

**Material y métodos:**

Presentamos 5 casos confirmados genéticamente cuyas principales características se recogen en la tabla 1.

Los 4 primeros casos corresponde a los pacientes con inmunodeficiencia, de los cuales los 3 prime-

ros asocian asimismo datos de autoinmunidad. En estos 4 pacientes el debut de las manifestaciones es precoz. La variante encontrada en los 2 primeros casos ha sido descrita en individuos afectados de síndrome linfoproliferativo autoinmune tipo IIA (ALP-SIIa), la mutación del tercer paciente cursa con hipogammaglobulinemia y gran susceptibilidad a disregulación autoinmune; por último, el cambio hallado en el paciente 4 justifica la inmunodeficiencia así como el resto de manifestaciones clínicas diagnosticadas como síndrome SHORT.

Se presenta también una paciente con mutación en gen AIRE presentada por su interés inmunológico/endocrinológico (caso 5) así como por comparativa con los 4 primeros casos, ya que el debut de las manifestaciones fue más tardío.

Destaca ausencia de autoinmunidad familiar en 4 de estos 5 pacientes, a pesar de que tras realizar el estudio familiar, en tan sólo un paciente se describe mutación de novo (caso 4).

**Conclusiones:**

El aumento en el conocimiento de determinados mecanismos genéticos patológicos en pacientes con inmunodeficiencias que tienen síntomas autoinmunes abren el camino a terapias moleculares más personalizadas que podrían tratar en casos muy seleccionados la inmunodeficiencia y autoinmunidad de forma simultánea (Abatacept y Belatacept).

**P1/d2d3-110** *Misceláneas***ASOCIACIÓN DEL TAMAÑO RENAL Y EL GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA SANA**

E. Lizárraga Mollinedo<sup>1</sup>, C. Padros Fornieles<sup>2</sup>, J.M. Martínez Calcerrada<sup>3</sup>, F. Díaz Roldán<sup>4</sup>, S. Xargay Torrent<sup>4</sup>, B. Mas Pares<sup>4</sup>, M. Gisbert Saüch<sup>4</sup>, L. Ibañez<sup>5</sup>, J. Bassols<sup>4</sup>, A. López Bermejo<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, <sup>(2)</sup>Pediatría. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona, <sup>(3)</sup>Medicina Forense. Institut de Medicina Legal de Catalunya. Girona, <sup>(4)</sup>Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, <sup>(5)</sup>Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

**Introducción:**

El tamaño renal se ha correlacionado con distintos factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal. La grasa perirenal se ha correlacionado con el riesgo cardiovascular en

SEXO	EDAD INICIO	ANTECEDENTES DE INTERÉS	MANIFESTACIONES (ORDEN CRONOLÓGICO)	ESTUDIO GENÉTICO	DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO	TRATAMIENTO ENDOCRINOLÓGICO	TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO OTROS TRATAMIENTOS
V	2 años + 1mes	Sin interés	Diabetes tipo 1 Tiroiditis linfocitaria autoinmune Anemia hemolítica megaloblástica Pangastritis crónica atrofica Enteropatía autoinmune Infecciones y fiebres de repetición Pancitopenia severa Retraso ponderoestatural y puberal	NGS: Variante en heterocigosis p.I406L en gen CASP10 aCGH: Deleción cromosoma 2 2q33.1q33.3	ALPSIIa Haploinsuficiencia CTLA4	Insulina: NPH/AAR Levotiroxina Testosterona IM	Gammaglobulina Trimetoprim/ Sulfametoxazol Sirolimus Vitaminas B12/D Magnesio
M	1 año	Sin interés	Neumopatía obstructiva Bronquiolitis obliterante postinfeciosa leve Colonización Ps. Aeruginosa Linfopenia células T (déficit CD4) Enfermedad celíaca Tiroiditis linfocitaria autoinmune Elevación de ac. Anti GAD 65	NGS: Variante en heterocigosis p.I406L en gen CASP10 aCGH: Deleción EFNB1	ALPSIIa	Levotiroxina	- Salmeterol Fluticasona Aztromicina
V	2 años + 6 meses	Madre: Enfermedad celíaca Padre: Psoriasis Abuela: Artritis reumatoide	Enfermedad celíaca Hepatopatía crónica no filiada Talla baja (4-6 DE) Artritis reumatoide poliarticular Trombopenia Hipogammaglobulinemia	Mutación c.1261G>A, p.Gly421Arg [(G421R)] en heterocigosis en STAT3	Inmunodeficiencia Primaria Hipogammaglobulinemia	GHR	Gammaglobulina Tocilizumab Metilprednisolón Azatioprina Ac. Ursodesoxicólico
V	10 meses	Sin interés	OMAS de repetición Cardiopatía congénita Retraso ponderoestatural Adenopatías VEB+ Hiperlaxitud articular Facies peculiar Déficit IgA Linfopenia CD4	aCGH: Mutación c.1425+1G>A del gen PIK3R1 de novo	APDS2 Síndrome SHORT	Restricción azúcares	Gammaglobulina Trimetoprim/ Sulfametoxazol Aztromicina -
M	11 años + 9 meses	Madre: Adenoma paratiroides	Tiroiditis linfocitaria autoinmune Adenoma paratiroides Ooforitis autoinmune	Mutación R203X en gen AIRE	APECED	Levotiroxina Hidrocortisona 9 años	- -

población sana. Sin embargo, no existen estudios concluyentes sobre la relación entre tamaño renal y el riesgo cardiovascular en población pediátrica sana.

#### Objetivos:

Estudiar la asociación entre la longitud renal y distintos parámetros de riesgo cardiovascular (GIMc, diámetro sistólico de la carótida, grasa perirenal y presión arterial) en población pediátrica sana.

#### Materiales y métodos:

Estudio transversal en 509 niños prepuberales asintomáticos de edad media 8,7 años. Se midió la longitud renal, GIMc, diámetro sistólico de la carótida y grasa perirenal mediante ecografía de alta resolución, así como diversos parámetros clínicos y metabólicos [presión arterial, índice de masa corporal (IMC) y creatinina sérica].

#### Resultados:

La longitud renal se asoció con diversos parámetros de riesgo cardiovascular como GIMc ( $r=0.417$ ,  $p<0.0001$ ), diámetro sistólico de la carótida ( $r=0.440$ ,  $p<0.0001$ ), grasa perirenal ( $r=0.405$ ,  $p<0.0001$ ), presión arterial ( $r=0.440$ ,  $p<0.0001$ ), IMC ( $r=0.604$ ,  $p<0.0001$ ) y creatinina ( $r=0.302$ ,  $p<0.0001$ ). En análisis de regresión múltiple, ajustando por parámetros metabólicos y antropométricos, el GIMc fue explicado independientemente por la longitud renal ( $B=0.318$ ,  $p<0.0001$ ,  $R^2=0.168$ ) y la grasa perirenal ( $B=0.231$ ,  $p<0.0001$ ,  $R^2=0.043$ ).

#### Conclusiones:

La longitud renal y la grasa perirenal se asocian de manera independiente con el GIMc en niños sanos prepuberales. Proponemos que ambos factores pueden actuar conjuntamente regulando la función vascular y modificando el riesgo cardiovascular en población pediátrica sana.

#### P1/d2d3-111 *Misceláneas*

#### CRECIMIENTO RECUPERADOR POSTNATAL SECUNDARIO A RESTRICCIÓN DE PESO PRENATAL EN RATAS WISTAR: CAMBIOS MOLECULARES EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL TEJIDO ADIPOSO

E. Lizárraga Mollinedo<sup>1</sup>, G. Carreras Badosa<sup>2</sup>, X. Remesar<sup>3</sup>, S. Xargay Torrent<sup>4</sup>, B. Mas Pares<sup>4</sup>, A. Prats Puig<sup>5</sup>, F. Díaz Roldán<sup>6</sup>, L. Ibáñez<sup>7</sup>, J. Bassols<sup>4</sup>, A. López Bermejo<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, <sup>(2)</sup>Biomedicine and translational Medicine. University of Tartu. Estonia. <sup>(3)</sup>Bioquímica i Biomedicina Molecular, Universitat de Barcelona. Barcelona. <sup>(4)</sup>Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Dpto. Fisioterapia. <sup>(5)</sup>Escuela Universitaria de la Salud y el

Deporte (EUSES). Girona, <sup>(6)</sup>Pediatría. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona, <sup>(7)</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

#### Introducción:

El tejido adiposo es uno de los principales promotores de la aparición de las enfermedades metabólicas del adulto. El crecimiento recuperador postnatal secundario a restricción de peso prenatal, puede tener efectos permanentes sobre el tejido adiposo y alterar su correcta funcionalidad.

#### Objetivos:

Estudiar los cambios en el perfil de expresión génica del tejido adiposo provocados por el crecimiento recuperador postnatal secundario a restricción de peso prenatal en crías de ratas Wistar.

#### Materiales y métodos:

Se realizó un modelo de restricción de crecimiento intrauterino inducido por restricción calórica (reducción del 50%) durante el embarazo en ratas Wistar. Las ratas control parieron crías normales (C) y las restringidas parieron crías con bajo peso (R). Las crías de bajo peso manifestaron un crecimiento recuperador postnatal con dieta estándar (RC) o se mantuvieron delgadas con restricción calórica adicional después del nacimiento (RR). Se recogió el tejido adiposo retroperitoneal a los 42 días de vida y se realizó un estudio de expresión génica con microarrays.

#### Resultados:

El microarray del tejido adiposo retroperitoneal mostró 2080 genes modificados (1051 upregulados y 1029 downregulados) ( $p<0.05$  y diferencia de expresión  $>3$ ) en crías RC vs RR. Las vías de señalización mejor representadas y los 5 genes con mayor diferencia de expresión en cada una de ellas fueron: metabolismo (SERPINA3N, PNPLA3, NPR3, APOD, PCK1), señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (CD28, SEMA4D, IGF1, AGT, SERPINA12), regulación de la grasa marrón (PPARG, ADRB3, SLC2A4, UCP1, PLAC8) e inflamación (CCL21, CR2, CCL19, CD79B, ITK).

#### Conclusiones:

El crecimiento recuperador postnatal secundario a restricción de peso prenatal provoca alteración de diversos genes que participan en importantes vías de regulación en el tejido adiposo. Estos resultados pueden contribuir a explicar los mecanismos que subyacen a la programación fetal, así como a la identificación de nuevas dianas preventivas o terapéuticas en enfermedades metabólicas del adulto.

**P1/d2d3-112 Misceláneas****APRENDIZAJE DE LAS DETERMINACIONES DE VIT. D EN UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

J. Puerto Morlán<sup>1</sup>, N. Uribarri Yarza<sup>1</sup>, G. Grau Bolado<sup>1</sup>, M. Esteban Salan<sup>2</sup>, A. Rodríguez Estevez<sup>1</sup>, I. Rica Echevarría<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces. BioCruces CIBERER. CIBERDEM. Baracaldo, <sup>(2)</sup>Laboratorio de Hormonas, Hospital Universitario Cruces. BioCruces CIBERER, CIBERDEM. Baracaldo

**Introducción:**

La concentración óptima de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] es tema de debate. Su deficiencia severa (DS)<12 ng/ml determina riesgo óseo. La Academia Americana de Pediatría considera nivel "saludable">20 ng/ml. La Endocrine Society define [25(OH)D] de 20-30 ng/ml como insuficiencia (INS) y <20 ng/mL como deficiencia (DEF).

**Objetivos:**

Caracterizar la INS/DEF/DS 25(OH)D en pacientes atendidos en la consulta. Valorar la repercusión analítica del tratamiento oral con vitamina D (TtoVD).

**Pacientes y métodos:**

Estudio descriptivo de las determinaciones simultáneas de 25(OH)D y PTH solicitadas desde la sección de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario (03/2014-03/2017). Estudio evolutivo de un subgrupo con [25(OH)D] ≤ 30 ng/ml y control analítico posterior (4-12 meses). Excluimos los seguimientos de patología ósea y/o nefropatía. Consideramos exposición solar (ES) en primavera y verano (47%). Estratificamos IMC-SDS según criterios de la OMS.

**Resultados:**

Descriptivo: 165 niños (57%♀) con edad media 10,6±4,9 años e IMC-SDS medio -0,6±1,9 (12,5% obesidad) y 51% en TtoVD. [25(OH)D] media 26,7±14,2 ng/ml y [PTH] media 42,3±22,2 pg/ml (8% hiperparatiroidismo). Correlación inversa de [25(OH)D] con [PTH] (r:-0,222;p:0,004) y con IMC-SDS (r:-0,159;p:0,045). [25(OH)D] media inferior en obesos vs normopesos (19,9±9,4 vs 28,3±14,5 ng/ml;p:0,002). Comparación de variables según el grado de deficiencia (tabla).

Evolutivo: 53 niños de 115 no suficientes (53%♀) con edad media 11,0±4,9 años e IMC-SDS medio -0,06±1,6 (15% obesidad): Basal: [25(OH)D] media 18,3±7,3 ng/ml (34%DEF, 21%DS) y [PTH] media 49,2±27,6 pg/ml (15% hiperparatiroidismo).

Intervención: TtoVD en el 79% en pauta mensual mayoritariamente. [PTH] basales mayores en tratados vs no tratados [52,7±28,3 vs 35,8±18,4

(p:0,019)]. Tratados:38%INS, 35%DEF, 26%DS y no tratados:73%INS, 27%DEF. La dosis mediana fue 25.000 UI/mes (7980-50.000) sin diferencias según grado de deficiencia.

Final (media 7,1±2,8 meses):[25(OH)D] media 24,9±9,0 ng/ml y [PTH] media 49,5±27,3 pg/ml. [25(OH)D] medias finales superiores en tratados vs no tratados sólo si DEF inicial [27,8±8,1 vs 15,0±2,6 (p:0,017)]. No diferencias en [PTH] finales vs iniciales.

	Suficiencia	No suficiencia		
		Insuficiencia	Deficiencia	Deficiencia severa
N (%del total)	50 (30,3)	63 (38,2)	35 (21,2)	17 (10,3)
Edad años (media±DE)	10,7±5,4	10,4±4,9	10,6±4,1	11,3±5,1
Sexo (♀ %)	56	55	65	47
ES (% expuestos)	44	47	54	35
Obesidad (%) <sup>a</sup>	8,5	9,5	14,7	33,3
PTH pg/ml (media±DE)	33,7±16,9 <sup>b,c,d</sup>	42,4±19,8 <sup>b</sup>	49,7±37,3 <sup>c</sup>	51,9±38,4 <sup>d</sup>
Hiperparatiroidismo (%)	4	9,5	5,7	17,6

<sup>a</sup>Chi-cuadrado p:0,04; <sup>b</sup>T-Student p:0,01; <sup>c</sup>T-Student p:0,00; <sup>d</sup>Chi-cuadrado p:0,05

**Conclusiones:**

El 70% de nuestra muestra tenía una [25(OH)D] no suficiente. La obesidad se relaciona clara e inversamente con esta situación.

El TtoVD es efectivo en pauta mensual en el grupo deficiente. Incremento de [25(OH)D] sin variación en [PTH].

**P1/d2d3-113 Misceláneas****HIPERCALCEMIA TRANSITORIA DURANTE PROCESOS AGUDOS SEVEROS: ¿AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN EXTRARRENAL DE CALCITRIOL?**

M. Sellers Carrera, C. Mora Palma, J. Guerrero-Fernández, N. Itza Martín, AC. Barreda-Bonis, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:**

La conversión de 25 (OH) vitaminaD a 1,25 dihidroxivitaminaD (Calcitriol) tiene lugar a nivel renal y extrarrenal, siendo el metabolito más activo de la vitaminaD.

El calcitriol interviene en el metabolismo cálcico controlado por la paratohormona, aunque también se conoce su capacidad para activar la respuesta innata y modular la actividad de linfocitos B y T cuando se sintetiza a nivel extrarrenal. Esta síntesis responde a mediadores inflamatorios (IFN-gamma) y establece hipercalcemia secundaria independiente de la paratohormona.

**Materiales/métodos:**

Se presentan dos pacientes, sin alteración previa del metabolismo fosfocálcico, con hipercalcemia y elevación de calcitriol transitoria en contexto de enfermedad grave.

**Resultados:**

Caso 1: Niña de 10 meses con encefalopatía sin filiar, ingresada en Unidad de Cuidados Intensivos

(UCIP) por parada cardiorrespiratoria. No recibe aportes de calcio, función renal normal. En dicho contexto, se detecta en control analítico: hipercalcemia (calcio iónico 1,34 mmol/L, calcio total 10,9 mg/dL), cifras bajas de calcidiol (20 ng/mL) y PTH (12 pg/mL) con elevación de calcitriol plasmático (205 pg/mL).

Caso 2: Paciente de 8 meses, síndrome polimalformativo, ingresado en UCIP por parada cardiorrespiratoria. Los días sucesivos se observa en control analítico: hipercalcemia (calcio iónico 1,33 mmol/L, calcio total 10,8 mg/dL), hiperfosfatemia (8,3 mg/dL), valores disminuidos de PTH (8 pg/mL) con elevación de calcitriol plasmático (115 pg/mL). No recibía aporte extras de calcio ni fósforo, función renal conservada.

En ambos casos, se descartaron otras causas de hipercalcemia y no recibieron tratamiento. Se objetivó disminución paulatina de la hipercalcemia con normalización progresiva de los valores de calcitriol a los 3.5 meses.

Tabla 1. Datos analíticos de los pacientes

Caso 1		Ingreso en UCIP	Control a los 3.5 meses
	Calcio total (8,6-10,2 mg/dL)	10,9 mg/dL	9,2 mg/dL
	Calcio iónico (1,15-1,29 mmol/L)	1,34 mmol/L	1,25 mmol/L
	Fósforo (4,0-7,0 mg/dL)	4,9 mg/dL	5,5 mg/dL
	Calcio/creatinina orina (<0,6 mg/mg por edad)	0,6 mg/mg	<0,2 mg/mg
	Calcidiol (30-100 ng/mL)	20 ng/mL	43 ng/mL
	PTH (12-65 pg/mL)	12 pg/mL	41 pg/mL
	Calcitriol (16-81 pg/mL)	205 pg/mL	78 pg/mL
Caso 2		Ingreso en UCIP	Control a los 3,5 meses
	Calcio total (8,6-10,2 mg/dL)	10,8 mg/dL	9,9 mg/dL
	Calcio iónico (1,15-1,29 mmol/L)	1,33 mmol/L	1,25 mmol/L
	Fósforo (4,0-7,0 mg/dL)	8,3 mg/dL	6,2 mg/dL
	Calcio/creatinina (<0,6 mg/mg por edad)	0,3 mg/mg	<0,2 mg/mg
	Calcidiol (30-100 ng/mL)	26 ng/mL	22 ng/mL
	PTH (12-65 pg/mL)	8 pg/mL	9 pg/mL
	Calcitriol (16-81 pg/mL)	115 pg/mL	58 pg/mL

#### Conclusiones:

La síntesis extrarrenal de calcitriol endógeno en respuesta a estado proinflamatorio se produce con el objetivo de modular la respuesta inmune, estableciéndose hipercalcemia secundaria independiente de la acción de la paratohormona.

Por tanto, en el contexto de enfermedad grave, hipercalcemias transitorias sin etiología definida podrían tener relación con la producción extrarrenal y transitoria de calcitriol.

La hipercalcemia secundaria a la síntesis extrarrenal de calcitriol no suele requerir tratamiento. Sin embargo, en casos graves o con repercusión clínica, podrían emplearse corticoides a dosis bajas mostrando cierta eficacia según la bibliografía.

#### P1/d2d3-114 *Misceláneas*

#### SÍNDROME DE HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ESTUDIO GENÉTICO

P.P. Yesquen Salcedo, A. Campos Martorell, D. Yes-te Fernández, M. Fernández Cancio, F. Castillo Salinas, M. Clemente León

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El hiperinsulinismo es una causa común de hipoglucemia persistente en el periodo neonatal. Se caracteriza por una desregulación en la secreción de insulina. La presencia de hiperinsulinismo en el periodo neonatal se ha asociado a factores de riesgo como pequeños para la edad gestacional (PEG), asfisia perinatal e hijo de madre diabética. Este estado de hiperinsulinismo en los PEG en general es transitorio pero puede persistir semanas, meses o años, resultando en una importante comorbilidad.

#### Objetivo:

Describir las características clínicas de los RN PEG que cursaron con hiperinsulinismo de más de 3 semanas de duración.

#### Método:

Revisión de historias clínicas. PEG: peso y/o longitud al nacimiento  $\leq 2$ DE. Hiperinsulinismo: valor detectable de insulina y/o péptido C en hipoglucemia y/o ácidos grasos libres bajos o indetectables en hipoglucemia, en paciente con requerimientos de HC > 10 mg/kg/min. Estudio genético (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A, UCP2, HK1 y PGM1).

#### Resultados:

6 pacientes, sin factores de riesgos maternos para hiperinsulinismo ni antecedente de asfisia perinatal. Ninguno presentó marcadores clínico-bioquímicos de infección. Todos presentaron hipoglucemias asintomáticas persistentes desde el primer día de vida. El requerimiento medio de HC fue 15,26 mg/kg/min (rango 11–18 mg/kg/min). 3 pacientes recibieron diazóxido, edad media de inicio 27 días de vida (rango 14-46 días), en uno se disminuyó la dosis por reapertura de ductus con posterior cierre espontáneo (paciente n°2). En todos los pacientes tratados con diazóxido se pudieron disminuir significativamente los requerimientos de HC, suspender la alimentación por gastroclisis y prolongar el intervalo entre tomas. Se realizó estudio genético a 4



Nº	Edad gestacional (semanas)	Edad de diagnóstico	Requerimiento HC (EV)	Diazóxido	Fin de síntomas	Fin de tratamiento	Estudio genético
1. niño	34	14 días	11 mg/kg/min	sí		aún lo recibe	positivo
2. niña	37 1/7	13 días	16 mg/kg/min	sí		aún lo recibe	negativo
3. niña	37 1/7	9 días	14 mg/kg/min	no	2 meses 19 días		no se realizó
4. niño	39	20 días	16,6 mg/kg/min	sí		8 años 4 meses	negativo
5. niño	39	3 días	16 mg/kg/min	no	2 años 4 meses		negativo
6. niño	35 2/7	10 días	18 mg/kg/min	no	27 días de vida		no se realizó

HC: Hidratos de carbono. EV: endovenoso

pacientes, siendo negativo en 3 de ellos y positivo en uno: mutación c.127-1G>T (paciente nº1). Un paciente suspendió diazóxido a los 8 años 4 meses y dos aún continúan en tratamiento: paciente nº1 y nº2 (edad actual 5 y 9 meses respectivamente).

#### Conclusiones:

Los RN PEG tienen riesgo de presentar hiperinsulinismo transitorio de larga duración. El tratamiento con diazóxido fue efectivo en todos. Se atribuyó al tratamiento con diazóxido una complicación: reapertura de ductus.

La etiopatogenia del hiperinsulinismo transitorio en los RN PEG es aún desconocida, siendo el estudio genético positivo en un pequeño número de casos.

#### P1/d2d3-115 Metabolismo y Nutrición

#### HIPERINSULINISMO CONGÉNITO EN LAS PALMAS DE GC. CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN EL PERÍODO 2001-2018

Y. Nóvoa Medina<sup>1</sup>, S. Quinteiro González<sup>2</sup>, A. Domínguez García<sup>2</sup>, L. García<sup>3</sup>, A. Santana<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Complejo Hospitalario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, <sup>(2)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. CHUIMI. Las Palmas, <sup>(3)</sup>Unidad de Genética Clínica. CHUIMI. Las Palmas

#### Introducción:

El hiperinsulinismo congénito (HC) es una patología potencialmente letal que se caracteriza por una pérdida de la regulación de la secreción de insulina que tiene como consecuencia la aparición de hipoglucemias graves.

#### Material y métodos:

Revisión retrospectiva de los pacientes con diagnóstico genético confirmado de hiperinsulinismo congénito en nuestra unidad durante los últimos 17 años (2001-2018).

El análisis genético incluyó un cribado de 12 genes que se realizó en ADN genómico obtenido a partir de una muestra de sangre peri-

férica (ABCC8, GCK, GLUD1, HADH, HNF1A, HNF4A, INSR, KCNJ11, SLC16A1, UCP2, SLC25A15, OTC)

#### Objetivos:

Realizar caracterización clínica y genética de los casos diagnosticados de HC en nuestro medio.

#### Resultados (tabla 1)

\*Desde 2001 hemos tenido 8 casos confirmados de HC. Seis presentaron mutaciones en el gen ABCC8 (SUR1), uno en el gen HNF4A y otro en el gen INSR. Cuatro de los pacientes con mutaciones en el gen ABCC8 y la paciente con mutación en el gen INSR presentaron mutaciones no descritas en el momento del diagnóstico.

\*Distribución por sexos: 25% mujeres y 75% varones.

\*Peso al nacimiento >P75 en todos los casos.

\*5 de los pacientes con mutaciones en el gen ABCC8 presentaron respuesta parcial al diazóxido. Sólo se inició tratamiento con octreótido en el paciente 8, presentando respuesta parcial. La paciente con mutación en el gen INSR presentó buena respuesta al tratamiento con diazóxido a dosis bajas. El niño con afectación del gen HNF4A no requirió tratamiento con diazóxido. Se recurrió a la pancreatometomía en 2 de los casos (ambos con mutaciones en ABCC8).

\*El menor valor de insulina detectado en nuestra serie en hipoglucemia (glucosa  $\leq 45$  mg/dl) fue de 6,81 microUI/ml

\*La tabla 1 ilustra las características clínicas, analíticas y genéticas de nuestros pacientes.

#### Conclusiones:

El gen que se mostró alterado con más frecuencia en nuestra población fue ABCC8 (75%). El HC apareció con más frecuencia en varones que en mujeres (75 vs 25%). Un 20% fueron pancreatometomizados. Cinco niños presentaron mutaciones no descritas en el momento del diagnóstico (62.5%). En todos los pacientes se objetivó un valor de insulina  $\geq 6,81$  microUI/ml en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Caracterización clínica y analítica

Paciente	Año de nacimiento	Gen afectado	Mutación	Exón	Familiar afectado	EG (sem)	PN (gr)	Peso (P)	Inicio síntomas	Dosis máxima de glucosa iv (mg/kg/min)	Dosis máxima de diazóxido (mg/kg/día)	Glucosa (mg/dl) / Insulina (microUI/ml) al diagnóstico	Amonio (microg/dl) (27-90)
1	2001	HNF4A	c.*17G>A en heterocigosis		Madre	38	4000	>P97	Primer día	7,8		29 / 19,1	-----
2	2002	ABCC8(SUR1)	1'508T>C (L503P) (homocigosis)	9-10		35	2850	P90	Primer día (convulsión)	20	30	-----	-----
3	2004	ABCC8(SUR1)	1'508T>C (L503P) (homocigosis)	9-10		39	3430	P75	convulsión		18	-----	-----
4	2011	ABCC8(SUR1)	c.946G>A (p.Gly316Arg) ----- c.3751c>T -----	6 ---- 30 ----	Padre Madre	40	5200	>P97	Primer día (convulsión)	20	15	34 / 33,6	-----
5	2015	ABCC8(SUR1)	c.946G>A (p.Gly316Arg) ----- c.2924-17_2929del23 -----	6 ---- 25 ----	Padre Madre	34,7	4300	>P97	Primer día	20	20	8 / 11,9	-----
6	2015	ABCC8(SUR1) KCNJ11 (Kir.1)	c.563A>G (p.Asn188Ser) (homocigosis) ----- c.1154C>G (p.Ser385Cys) (homocigosis) ----- Variante benigna	4 ---- 1 ----	Ambos	39,7	4190	>P97	Primer día	12	20	37 / 6,81	124,3
7	2016	INSR	c.2575C>T (p.H859Y) ----- c.2946-14T>C (probablemente benigna)		Madre Madre	39	3700	P90	Primer día	13	10	45 / 38,21	57,2
8	2017	ABCC8(SUR1)	c.147delT (p.149fs) ----- c.61dupG (p.V21fs) -----	1 ---- 1 ----	Padre Madre	36	3640	>P97	Primer día	20	20	25 / 22,31	104



**P1/d2d3-116** *Misceláneas***SEGURIDAD DE LA INSULINOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE LA HIPERGLICEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO NEONATAL**

M. Tirado Capistros<sup>1</sup>, E. Moliner Calderón<sup>2</sup>, M.J. García Borau<sup>2</sup>, G. Ginovart Galiana<sup>2</sup>, G. Carreras González<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona <sup>(2)</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La hiperglucemia en el paciente prematuro es frecuente, especialmente en el prematuro extremo o con peso inferior a 1500g. Aunque existe consenso en la definición de hiperglicemia (glicemia superior a 150 mg/dl), no existe consenso sobre el nivel de glicemia a partir del cual iniciar tratamiento, ni sobre el tipo de tratamiento: algunos centros optan por insulino-terapia endovenosa, mientras que otros reducen el aporte de glucosa o aumentan el aporte proteico, por riesgo de hipoglucemia secundaria a insulino-terapia.

**Objetivos:**

Valorar la seguridad de la insulino-terapia en el paciente prematuro, especialmente con edad gestacional inferior a 29 semanas o peso inferior a 1500g. Identificar factores de riesgo asociados a hiperglicemia.

Estudio retrospectivo descriptivo en pacientes prematuros ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de nuestro centro (nivel 3B) durante el año 2016. Criterios de inclusión: edad gestacional inferior a 37 semanas. Según protocolo de nuestro centro está indicada la insulino-terapia endovenosa tras dos determinaciones consecutivas de glicemia superiores a 150 mg/dl, con dosis inicial según nivel de glicemia capilar y posterior velocidad de perfusión según glicemias seriadas.

Se revisan 56 pacientes prematuros, 18 con edad gestacional inferior a 29 semanas o peso inferior a 1500g (subgrupo A). Precisan insulino-terapia un 16% del total, mientras que en el subgrupo A la precisan un 50%. No se observa un aumento de determinaciones de glicemia inferiores a 40 mg/dl o 60 mg/dl durante el tratamiento con insulina, tanto en el grupo total como en el subgrupo A. En la identificación de factores de riesgo del total se observa mayor riesgo de hiperglicemia en los pacientes con menor peso y edad gestacional, probablemente asociado a mayor necesidad de soporte y comorbilidades asociadas. Dentro del subgrupo A se observa mayor necesidad de ventilación mecánica y comorbilidades (displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante) en el grupo que precisa insulino-terapia.

Este estudio tiene como limitación el carácter observacional. Sin embargo, los resultados preliminares indican que la insulino-terapia es segura en los pacientes prematuros, especialmente prematuros extremos. Queda por determinar si el control de la glicemia en estos pacientes tiene efectos en la morbilidad y desarrollo a largo plazo.

**P1/d2d3-117** *Misceláneas***FUNCIÓN CARDÍACA DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA EN NIÑOS NACIDOS PRECOCES PARA LA EDAD GESTACIONAL**

A.Faus Pérez<sup>1</sup>, G. Sebastiani<sup>1</sup>, C. García<sup>1</sup>, M. Díaz<sup>1</sup>, A. Guerra<sup>2</sup>, S. Pie<sup>2</sup>, A. López-Bermejo<sup>3</sup>, F. Rosés<sup>2</sup>, L. Ibáñez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. <sup>(2)</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>(3)</sup>Hospital Trueta de Girona. Girona

**Introducción:**

Los niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG), que realizan un crecimiento recuperador (catch-up) rápido, pueden desarrollar resistencia a la insulina, adiposidad central y alteraciones cardiovasculares a la edad adulta. El grosor de la íntima-media carotídea (cIMT) y aórtica (aIMT) son marcadores precoces del proceso arterioesclerótico. La Homocisteína y el Heart type fatty acid-binding protein (H-FABP) son marcadores bioquímicos utilizados para estimar la disfunción y daño celular cardíaco.

**Objetivo:**

Comparar la composición corporal, el perfil endocrino-metabólico y cardiovascular, la función y dimensiones de las estructuras cardíacas, a los 12 y 24 meses de niños BPEG y de niños con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG).

**Sujetos y métodos:**

Estudio prospectivo longitudinal que incluye a 65 pacientes (18 BPEG y 47 PAEG), fruto de gestaciones a término no complicadas. Determinación del perfil endocrino – metabólico (Glucosa, Insulina, IGF-I y adiponectina de alto peso molecular) y la composición corporal (DXA) a los 0, 12 y 24 meses. Análisis de marcadores de riesgo cardiovascular (Leptina, Homocisteína y H-FABP), de función cardíaca (ecocardiografía) y del grosor de la cIMT y aIMT a los 12 y 24 meses.

**Resultados:**

Al nacer, los niños BPEG presentaron menos masa grasa total y abdominal, menor contenido mineral óseo y valores más bajos de insulina e IGF-I. A los 12 meses, los niños BPEG presentaron menos masa grasa, pero mayor tensión arterial diastólica y cIMT. A los 24 meses, los niños BPEG presentaron me-

**Tabla 1.** Resultados basales y del seguimiento postnatal de niños nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y de niños con bajo peso para la edad gestacional (BPEG).

	PAEG (N=47; 55% niñas)			BPEG (N=18; 50% niñas)		
	Basal	12 m	24 m	Basal	12 m	24 m
Peso nacer (kg)	3.3 ± 0.4	-	-	2.3 ± 0.5***	-	-
Peso nacer DE	0.0 ± 0.1	-	-	-2.3 ± 0.5***	-	-
<b>Composición corporal (DXA)</b>						
Edad (días)	14 ± 1	386 ± 6	752 ± 6	14 ± 1	397 ± 13	747 ± 6
Peso DE	0.0 ± 0.1	-0.1 ± 0.2	-0.2 ± 0.2	-2.3 ± 0.1***	-0.8 ± 0.2*	-0.8 ± 0.2*
Longitud DE	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	-0.5 ± 0.2	-1.6 ± 0.1***	-0.4 ± 0.2	-0.7 ± 0.2
Grasa abdominal (g)	40 ± 2	185 ± 10	196 ± 10	19 ± 2***	174 ± 13	158 ± 13*
Masa magra (g)	3074 ± 54	6856 ± 132	8864 ± 138	2291 ± 63***	5710 ± 426**	8004 ± 234**
Masa grasa (g)	846 ± 30	3335 ± 133	3877 ± 112	487 ± 31***	3137 ± 132	3599 ± 210
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.27 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.44 ± 0.01	0.22 ± 0.01***	0.36 ± 0.01	0.45 ± 0.01
<b>Perfil endocrino – metabólico</b>						
Glucosa (mg/dL)	76.8 ± 2.7	83.4 ± 1.2	79.7 ± 1.4	76.5 ± 4.6	83.6 ± 2.6	80.6 ± 2.7
IGF-I (ng/mL)	47 ± 4	45 ± 3	60 ± 4	35 ± 4*	55 ± 7	75 ± 10
Insulina (mU/mL)	6.0 ± 0.7	2.9 ± 0.4	2.7 ± 0.4	3.1 ± 0.6**	2.9 ± 0.8	1.9 ± 0.6
HMW Adip (mg/mL)	26.1 ± 1.4	21.5 ± 2.0	17.5 ± 1.4	27.0 ± 3.0	16.9 ± 1.7	12.8 ± 1.3
Leptina (ng/mL)	-	2.4 ± 0.2	2.16 ± 0.3	-	2.3 ± 0.3	2.2 ± 0.4
Homocisteína (μmol/L)	-	5.4 ± 0.2	5.10 ± 0.3	-	5.1 ± 0.3	5.5 ± 0.3
H-FABP (ng/ mL)	-	2.3 ± 0.1	1.84 ± 0.1	-	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2
<b>Perfil cardiovascular</b>						
TAS (mmHg)	-	91 ± 1	95 ± 1	-	94 ± 2	99 ± 2
TAD (mmHg)	-	52 ± 1	59 ± 1	-	56 ± 1*	62 ± 2
IMT carótida (mm)	-	0.29 ± 0.01	0.30 ± 0.01	-	0.31 ± 0.01***	0.31 ± 0.01*
IMT aorta (mm)	-	0.63 ± 0.01	0.63 ± 0.01	-	0.67 ± 0.02	0.64 ± 0.01
Fracción acortamiento VI (%)	-	40 ± 1	41 ± 1	-	41 ± 1	39 ± 1*
Fracción eyección VI (%)	-	72 ± 1	73 ± 1	-	73 ± 1	71 ± 1*
Tabique IV diástole (mm)	-	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.2	-	5.0 ± 0.1	4.4 ± 0.1**
Diámetro telediastólico VI (mm)	-	27.5 ± 0.5	30.0 ± 0.4	-	25.7 ± 0.5*	29.4 ± 0.6
Índice de esfericidad	-	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1	-	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1

DMO: densidad mineral ósea; HMW-adip: adiponectina de alto peso molecular; H-FABP: Heart type fatty-acid binding protein; TAS/ TAD: tensión arterial sistólica/ diastólica; IMT: grosor íntima-media.

\*p<0.05. \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs PAEG.

nos grasa abdominal y magra y mayor grosor de la cIMT. Los BPEG también presentaron a esta edad, disminución de la fracción de acortamiento, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y mayor tabique del ventrículo en sístole; estas diferencias desaparecieron tras corregir por tamaño cardíaco.

#### Conclusión:

Al nacer, los niños PEG presentan un perfil metabólico más insulino-sensible que los prepara para el catch-up. Durante los dos primeros años de vida, presentan un perfil metabólico más desfavorable que se acompaña de un aumento del grosor de la cIMT, sugiriendo que el aging cardiovascular puede adelantarse en estos pacientes. Estas alteraciones no se acompañan de cambios morfológicos y de función cardíaca valorables.

#### P1/d2d3-118 Genética

#### SEGUIMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. CONSECUENCIA DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

J. Lozano González<sup>1</sup>, A. Pascual Archilla<sup>2</sup>, MC. López Fernández<sup>2</sup>, FJ. Canals Candela<sup>2</sup>, I. Izquierdo Fos<sup>2</sup>, J. Pastor Rosado<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Pediatría. Hospital general universitario de Elche. Elche, <sup>(2)</sup>Hospital general universitario de Elche. Elche

#### Introducción:

Poco se conoce acerca de la población pediátrica con hipercolesterolemia familiar (HF) a pesar de ser una entidad frecuente (1/250) así como de la consecución de los objetivos terapéuticos propuestos

por el Panel de Consenso Europeo de 2015 durante su seguimiento.

#### Objetivo:

Nuestro objetivo es valorar las características de los pacientes con HF menores de 18 años, el tratamiento hipolipemiente (THL) empleado y la consecución de los objetivos terapéuticos propuestos en el consenso europeo.

#### Metodología:

Estudio retrospectivo de 31 pacientes con HF, menores de 18 años, seguidos en la Unidad de lípidos del Hospital General Universitario de Elche, entre 2008 y 2017.

#### Resultados:

Se han incluido 31 pacientes (edad media 8,7 años), 18 de ellos varones (58%). Todos los pacientes tenían diagnóstico genético de HF. La edad

media al diagnóstico fue de 6.9 años y el tiempo de seguimiento fue de 3.9 años. El 74% de ellos recibían tratamiento con estatinas (atorvastatina). La media de edad de inicio de las estatinas fue 9.9 años. Los niveles medios de LDL-C antes del inicio del THL fueron de 212 mg/dl, y en la última visita fueron de 127 mg/dl (reducción del 42.7%). El objetivo terapéutico de LDL-C < 135 mg/dl se consiguió en el 56,5% de los pacientes con estatinas. No se encontró ningún efecto adverso grave durante el THL, no se observó aumento de transaminas hepáticas y sólo hubo un paciente con aumento de creatinquinasa, que respondió al disminuir la dosis de estatina y combinarla con ezetimibe.

#### Conclusiones:

La edad media de iniciación del THL se encuentra en los límites recomendados en el panel de consenso europeo (10 años), pero el objetivo de LDL-C recomendado sólo se alcanza en el 56.5% de los niños a pesar de ser seguidos en una Unidad de lípidos. El tratamiento con estatinas ha sido bien tolerado en todos los niños sin alteración del desarrollo puberal y el crecimiento. Estos resultados indican que es necesario mejorar el tratamiento y control de estos pacientes para alcanzar los objetivos terapéuticos.

## PÓSTERES NO EXPUESTOS

40 Congreso de la Sociedad Española  
de Endocrinología Pediátrica

Bilbao, 16 - 18 de mayo de 2018

## Pósteres

## SP1/d2d3-119 Diabetes

DIABETES MONOGENICA POR MUTACION DEL  
GEN HNF-1 $\alpha$  DE INICIO MUY PRECOZJ.M. Narváez Echeverri<sup>1</sup>, M. Clemente Leon<sup>2</sup>, J.  
Oriola Ambròs<sup>3</sup><sup>(1)</sup> Endocrinología pediátrica. Barcelona. Hospital  
Vall d'Hebron. <sup>(2)</sup> Hospital Vall d'Hebron. <sup>(3)</sup> Hospital  
Clínic. Barcelona

## Introducción:

La diabetes MODY (maturity onset diabetes of the young) pertenece al grupo de alteraciones monogénicas, la mutación del gen HNF-1 $\alpha$  es la mas frecuente y presenta una herencia autosómica dominante que provoca disfunción de la célula beta pancreática y alteración en la reabsorción de glucosa a nivel renal, con edad de presentación variable, inclusive orientando muchas veces a ser diagnosticada desafortunadamente como diabetes mellitus tipo 1.

## Descripción del caso clínico

Se presenta paciente de 3 años de edad que debuta con hiperglucemia sin cetosis siendo catalogada como Diabetes Mellitus tipo 1, por lo que se inició tratamiento con insulino terapia discontinua (pauta basal bolus) a dosis bajas (0.3UI/Kg/día) y sistema de monitorización continua de glucosa, siendo relevante en su historia clínica la presencia de anticuerpos anti-insulina, anti-GAD65 y anti-isletos negativos y los bajos requerimientos de insulina exógena tras 2 años de evolución, con HbA1c 6,5%. El estudio genético mostró una mutación del gen HNF-1 $\alpha$  en heterocigosis c.62 C>G previamente descrita. Con estos hallazgos se inició tratamiento con sulfonilureas a (0.07mg/kg/día) hasta llegar a dosis máxima recomendada (1.5mg/Kg/día) sin respuesta terapéutica esperada

## Conclusiones:

Estamos ante un paciente con mutación del gen HNF-1 $\alpha$  ubicada en la región del promotor en heterocigosis c.62 C>G de inicio más precoz, dejando en evidencia que esta entidad tiene una amplia variabilidad, no solo en su edad de inicio sino en la respuesta al tratamiento con sulfonilureas.

## SP1/d2d3-120 Crecimiento

## MUTACIONES EN AIP COMO CAUSA DE GIGANTISMO HIPOFISARIO EN LA ADOLESCENCIA

M.J. Chueca Guindulain<sup>1</sup>, S. Berrade Zubiri Centro<sup>1</sup>, T. Durá Trave<sup>1</sup>, L. Castaño González<sup>2</sup>, I. Zazpe Ceno<sup>3</sup>, L. Forga Llenas<sup>4</sup><sup>(1)</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Pediatría. Pamplona. <sup>(2)</sup>BioCruces. Bilbao. <sup>(3)</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Neurocirugía. Pamplona. <sup>(4)</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Endocrinología. Pamplona

Los adenomas productores de GH aparecen en 17-20% de portadores de mutación en gen AIP y segregan GH o PRL. Producen gigantismo en los casos que las epífisis están abiertas.

## Material y métodos:

Presentamos 2 casos de macroadenoma hipofisario productor de GH, no familiares, con la misma alteración genética; uno tratado con octeotrido-LAR tras cirugía no curativa, y el otro controlado tras cirugía curativa.

## Resultados:

## Caso 1:

Joven, 12 9/12 años, con astenia, anorexia de 7 meses de evolución. En consulta endocrino: EF normal, talla 178,5cm (P>97 +2SDS), TH 184. Tanner 2. Analítica: TSH 0.71mu/l, T4 0.58ng/dl, LH 0.1UI/L, FSH 0.4UI/L, ACTH 21.6ng/l, Cortisol 3.4ug/dl, IGF-1: 399ug/L y prolactina 135ug/l. RNM craneal: masa

Tabla 1. Sobrecarga de glucemia para determinar Hormona de crecimiento (GH)

Paciente 1. SOG						
	Al diagnóstico IGF-1: 399 ug/l		Tras 2 meses Tto Q IGF-1: 500 ug/l		Tras 4 meses Tto Q IGF-1: 500 ug/l	
tiempo	Insulina mU/l	HGH ug/l	Insulina mU/l	HGH ug/l	Insulina mU/l	HGH ug/l
0'	26	227	9,2	5,22	12,6	7,14
60'	331	192	23	2,08	25,3	4,4
120'	35	187	63	1,99	55	4,55
Paciente 2. SOG						
	Al diagnóstico IGF-1: 1252 ug/l		Tras 3 meses Tto Q IGF-1: 770 ug/l		Tras 14 años Tto Q IGF-1: 425 ug/l	
tiempo	Insulina mU/l	HGH ug/l	Insulina mU/l	HGH ug/l	Insulina mU/l	HGH ug/l
0'	-	24,8	-	12,4	-	0,08
60'	-	19,7	-	2,7	-	1,47
120'	-	17	-	0,83	-	0,13

homogénea, 1,9x3x2,2 cms, extensión al seno cavernoso derecho y a fosa supraselar. DD prolactinoma vs T. productor GH. Tratamiento sustitutivo hormonal (tiroxina e hidrocortisona). Test de SOG: HGH basal elevada (227ug/l), que no suprime tras SOG (Tabla 1). Diagnóstico: macroadenoma productor de GH. Tratamiento: cirugía transesfenoidal. Las SOG posteriores, detectan GH >1, por lo que se trata con octeotrido. Genética: alteración en heterozigosis en gen AIP, c.811C>T;p.Arg271Trp. Su padre porta la mutación.

#### Caso 2:

Joven, 14 años, consulta por talla alta desde siempre y estirón puberal reciente. Tallas altas en ambas familias (TH 184cm). EF: Peso 94 kg(+3,7SDS) Talla 1,97(+4,15SDS). No rasgos acromegálicos. Tanner 5. Edad ósea 14 6/12 y PT 2,08m. A los 9 meses VC>P97 Talla 2,04mts (+4,86 SDS). GH basal 22,6ug/l; IGF-1 = 1252ug/l. Test de SOG sin supresión de GH (tabla 1). Resto hormonas normales. RNM hipofisis: masa 1,8 cm de diámetro, hipointensa en región selar. Diagnóstico: macroadenoma hipofisario secretor GH. Se reseca vía transesfenoidal, con posterior GH <1 en SOG e IGF-1 799 ug/L. Genética: misma alteración en gen AIP que caso 1. Madre y hermana portan la mutación.

#### Conclusión:

La talla alta, con componente familiar, no es habitualmente motivo de estudio endocrinológico.

La presencia de adenomas productores de GH nos debe hacer sospechar la alteración genética en AIP, lo que va a permitir identificar a familiares portadores de mutaciones en AIP para diagnóstico precoz y tratamiento que mejore los resultados.

#### SP1/d2d3-121 *Misceláneas*

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DERIVADOS A UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA. EVOLUCIÓN DE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

S.I. de la Torre Santos, S. Martín Armentia, E. Maldonado Ruíz, S. Corral Hospita, G. Javaloyes Soler, J.M. Andrés de Llano

Complejo Asistencial Universitario de Palencia

#### Introducción:

Conocer los motivos de consulta más frecuentes y las características de los pacientes derivados a una Consulta de Endocrinología Pediátrica plantea una reflexión sobre los recursos humanos y materiales de que disponemos, así como los circuitos de relación entre diferentes niveles asistenciales.

#### Población y métodos:

Estudio de cohortes retrospectivo de los últimos 10 años de los pacientes menores de 14 años derivados a la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un Área Sanitaria cerrada. La población está constituida por 1.486 pacientes (población diana a mitad de periodo 19.000 niños). Se han recogido edad, sexo y motivo de consulta, agrupándose en las categorías: Sobrepeso/obesidad, talla baja, pubertad, suprarrenales, tiroides, diabetes/alteración hidratos de carbono, lípidos y miscelánea. Se ha realizado análisis de regresión loglineal de joinpoint para calcular el porcentaje anual de cambio (PAC) de la tasa de derivaciones/100.000 niños ajustada por edad.

#### Resultados:

La media de edad fue 8,3 años  $\pm$  3,5 DE, existiendo diferencias entre grupos ( $p < 0,001$ ). La relación varón/mujer fue 1/2. Los motivos de consulta más frecuentes globalmente correspondieron a: pubertad (22,9%), sobrepeso/obesidad (21%) y talla baja (18,6%). En varones sobrepeso/obesidad (31,6%) y talla baja (26,2%) fueron las más frecuentes, y en mujeres pubertad (35,6%). Existe predominio del sexo femenino en pubertad (95,8%), suprarrenales (75%) y tiroides (62,1%), y masculino en diabetes/alteración hidratos de carbono (60,9%), ( $p < 0,001$ ). La tendencia ajustada por población muestra un ascenso estadísticamente significativo con un PAC del 3,4% ( $p < 0,05$ ), para situarse al final del estudio en 760 consultas/100.000 niños. Este ascenso ocurre fundamentalmente a expensas de la población masculina con un PAC del 5% ( $p < 0,05$ ). La tasa de sobrepeso/obesidad global en los 10 años estudiados presenta tendencia ascendente con un PAC del 11,7% ( $p < 0,05$ ), siendo mayor en varones (PAC 14,1% ( $p < 0,05$ )), que en mujeres (PAC 8,6% ( $p < 0,05$ )).

#### Conclusiones:

-Los motivos de derivación más frecuentes fueron



pubertad, obesidad/sobrepeso y talla baja. Las mujeres consultaron fundamentalmente por pubertad y los varones por sobrepeso/obesidad.

-Existe una tendencia ascendente para el global de la población, a expensas de varones y sobrepeso/obesidad. Esto subraya la necesidad de establecer programas de intervención para su prevención y control en niveles asistenciales previos.

#### SP1/d2d3-122 Hipotálamo-Hipófisis

#### IDENTIFICACIÓN DE SÍNDROME DE DAVID MEDIANTE PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN UN CASO DE HIPOCRECIMIENTO SEVERO

A.C. Barreda Bonis<sup>1</sup>, R. Rodríguez Peña<sup>2</sup>, A. Ferreira Cerdán<sup>2</sup>, J. Rodríguez Contreras<sup>3</sup>, A. del Pozo<sup>4</sup>, E. Vallespín<sup>4</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>, A. Campos Barros<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup> Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup> INGEMM, IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(4)</sup> INGEMM. IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid. CIBERER (U<sup>753</sup>), ISCIII. Madrid

#### Introducción:

Los paneles de secuenciación masiva han mejorado la aproximación diagnóstica de tallas bajas de origen incierto. Recientemente ha sido descrito el Síndrome de DAVID (Deficient Anterior Pituitary with Variable Immune Deficiency), que combina déficits adenohipofisarios e inmunodeficiencia debido a mutaciones en el gen NFKB2.

#### Materiales y métodos:

Descripción de un caso de hipocrecimiento severo mediante panel de NGS HYPOGROWTH V1 con hallazgo de mutación en NFKB2 (S. DAVID) asociado a haplotipo hipomórfico H4 del promotor proximal de GH1.

#### Caso:

Varón remitido por talla baja a los 5 años. Fruto de primer embarazo de padres no consanguíneos con peso y longitud al nacimiento normales (P:3200 gr (-0.43DE), L:49 cm (-0.76DE). Diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica a los 13 meses de vida en tratamiento con itraconazol y cotrimoxazol y retraso ponderoestatural desde entonces. No infecciones intercurrentes destacables. EF: Peso 16.5Kg (-1.47DE), talla 102.6cm (-2.8DE) (talla diana 168cm (-1.48DE), IMC 15.67 Kg/m<sup>2</sup> (-0.23DE), PC 53.5cm (1.23DE). Pruebas complementarias: estudio basal de talla baja normal (IGF1 47 ng/ml (p2), IGFBP3 2.96 ug/ml (p59), edad ósea: retraso de un año. Evolutivamente empeoramiento de talla (10.8 años: -3.95DE) proporcionada con descenso de somatomedinas (IGF1 54 ng/ml (Resultados del estudio genético (pa-

nel NGS HYPOGROWTH V1): variante de cambio de sentido NM\_001077494.3(NFKB2):c.607G>A, p.(Gly203Ser) en el exón 8 de NFKB2 en heterocigosis, clasificada como patogénica por 6/6 predictores bioinformáticos de patogenicidad (S. DAVID) y haplotipo H4 hipomórfico del promotor proximal de GH1 (actividad transcripcional muy disminuida <55%).

#### Conclusiones:

Se presenta un caso con S. DAVID con hipocrecimiento severo proporcionado, enfermedad granulomatosa crónica y déficit de ejes tiroideo y somatotro, diagnosticado mediante secuenciación masiva. Ello ha permitido su reciente inclusión para tratamiento con rhGH. Otros casos de S. DAVID presentaron déficit de ACTH y neuroimagen alterada, que se vigilarán evolutivamente.

#### SP1/d2d3-123 Misceláneas

#### ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

M.E. Álvaro Toquero<sup>1</sup>, R. Gastón Téllez<sup>2</sup>, C. Mingo Alemany<sup>2</sup>, F. Moreno Macián<sup>2</sup>, S. León Cariñena<sup>2</sup>, A. A. Cañete Nieto<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>(2)</sup> Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

#### Introducción:

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) consistente en una proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico en cualquier órgano o sistema, afectando por orden de frecuencia a hueso, piel, ganglios, hígado, bazo, mucosa oral, pulmones y SNC. Puede aparecer de forma localizada o multisistémica. La incidencia es baja aunque predomina en la edad infantil entre el primer y el tercer año de vida. Constituye un modelo de relación entre el sistema inmunitario y endocrino siendo la diabetes insípida (DI) la endocrinopatía más frecuente, seguida del déficit de GH, el hipogonadismo hipogonadotropo, las alteraciones tiroideas y del metabolismo de carbohidratos. Entre los factores predisponentes de padecer una endocrinopatía en pacientes con HCL destaca la afectación craneofacial y cerebral.

#### Material y métodos:

Estudio descriptivo de todos los casos de HCL seguidos en un hospital terciario entre los años 2000 y 2016 con el objetivo de caracterizar las alteraciones endocrinológicas.

#### Resultados:

45 pacientes con edad entre 0 y 15 años con HCL, de los cuales 9 (3 mujeres, 6 varones) tienen en-



	Pcte. 1	Pcte. 2	Pcte. 3	Pcte. 4	Pcte. 5	Pcte. 6	Pcte. 7	Pcte. 8	Pcte. 9
Diagnóstico HCL(años)	5	2	6	0.6	1	11	0.1	4	1
Sexo	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón	Varón	Varón	Mujer
Tipo endocrinopatía (años al diagnóstico)	T.Hashimoto (15)	DI (2) Hipotiroidismo Central (2)	DI (14)	DI (3)	DI (3)	DI (12) Déficit de GH(13)	DI (1)	DI (2)	DI (15)
Afectación ósea	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
- Cráneo			Esfenoides y Parietal	Parietal	Parietal		Sí Frontal, peñasco y oído medio		
- Otro	Vértebra, húmero y esternón		Fémur y Pelvis		Fémur	Maxilar, escápula y costilla		Costilla, húmero y vértebra	
Cutánea	No	Sí cuero cabelludo	No	No	No	Sí Cuero cabelludo	Sí	No	No
Ganglionar	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Mucosa oral	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Hepatoesplénica	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí
Pulmonar	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Afect. Neuroimagen	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
-Pérdida de hiperintensidad de neurohipofisis		Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
-Engrosamiento tallo hipofisario		Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
-Elevación suelo silla turca		No	Sí	No	No	No	No	No	No
-Adenohipofisioplasia		Sí	No	No	No	No	No	No	No

docrinopatía. La mediana de edad al diagnóstico de HCL es de 3.5 años, y de DI 3 años. El resto de datos se exponen en la tabla anexa.

### Conclusiones:

La HCL y las manifestaciones endocrinológicas predominan en la edad pediátrica. La DI es la endocrinopatía más frecuente, aparece próxima al diagnóstico de HCL y, aunque puede existir sin alteración en la neuroimagen, todos nuestros pacientes presentaban alteración en la RM. Es frecuente la asociación de lesiones en oído, cráneo, cuero cabelludo y mucosa oral, junto con afectación hipofisaria. Esta asociación también se observa en nuestra muestra. La HCL multisistémica, asocia frecuentemente afectación de la función hipofisaria y es por ello que ésta debe evaluarse tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de esta enfermedad.

### SP1/d2d3-124 Crecimiento

### PSEUDOPSEUDOHIPOPARATIROIDISMO EN PRESENCIA DE ALTERACIONES HORMONALES

M.A. Santos Mata<sup>1</sup>, M. Aza Carmona<sup>2</sup>, L. Sentchordi Montané<sup>3</sup>, A. Pereda Aguirre<sup>4</sup>, K. E Heath<sup>2</sup>, G. Perez Nancíaes Leal<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> UGC Pediatría. Hospital SAS Jerez. Jerez de la Frontera. Cádiz. <sup>(2)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE). Hospital Universitario la Paz. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. Madrid. CIBERER. ISCIII. Madrid. <sup>(3)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE). Hospital Universitario la Paz. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. <sup>(4)</sup>Laboratorio de epigenética molecular. Instituto de Investigación BioAraba. OSI Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz.

El pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) es una entidad infrecuente, de herencia autosómica dominante bajo fenómeno de impronta caracterizada

por fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) y ausencia de resistencia hormonal. Está causado por mutaciones inactivantes en heterocigosis en el alelo paterno del gen GNAS. Las mismas mutaciones, si se heredan por vía materna, causan pseudohipoparatiroidismo tipo IA (PHP1A), que además de AHO cursa con resistencia multi-hormonal.

### Caso clínico:

Niña de 11 años que es derivada por baja talla. AP: EG: 35sem, PRN: 2200g (-0,33SD), longitud: 46cm (0,23SD).PC: 34cm (p50), CIR leve. AF: talla materna: 160cm, talla paterna: 182cm; sin rasgos dismórficos. Examen Físico: Edad: 11,7 años, peso: 29,5kg (-1SDS), talla: 123cm (-4,1SDS), IMC: 20,4kg/m<sup>2</sup> (+0,45SDS), TS/TB: 0,59. Frente amplia, dientes separados e hipoesmaltados, paladar ojival. Incurvación radiocubital, manos y pies pequeños con pulgar mano derecha mayor, implantación anómala ungueal. Genu valgo. Tanner 1.

### Resultados:

Calcio: 9,4ng/dl, fósforo: 4,3ng/dl, PTH: 58pg/ml, 25OH-vitamina-D: 28ng/ml, TSH: 18μU/ml, T4 libre: 1ng/ml, anticuerpos antitiroideos negativos. HGH: 0,2ng/ml, IGF1: 107ng/ml, IGFBP3: 3,3μg/ml. Ca/Cr: 0,1. Función gonadal y suprarrenal normal. Mapa Óseo: Húmeros toscos, radio incurvado, orientación oblicua de la epífisis radial, que provoca deformidad en cúpula con un vértice de la articulación radiocarpiana formada por el semilunar. Metacarpos y falanges cortas en 2º, 3º y 4º dedo de ambas manos. Test de liberación de GH con glucagón: GH basal: 0,1 y pico 120':3ng/ml y con Propanolol: GH basal: 0,1 y pico: 4ng/ml. Cariotipo: 46,XX; aCGH: normal. Mediante el panel de NGS de displasias se detectó una mutación en heterocigosis en GNAS, [c.779A>T (p.Glu260Val)], confirmando por RT-PCR específica de alelo que la variante se encuentra en el alelo paterno, asociándose por tanto a PPHP.

En la actualidad recibe tratamiento con L-tiroxina y GH y suplementos de vitamina D. Tras 18 meses, la talla ha mejorado en +0,91SDS, sin aceleración de la edad ósea, siendo la velocidad de crecimiento previa al tratamiento con GH de -3,6SDS

### Conclusiones:

El estudio genético ha permitido el correcto diagnóstico clínico de la paciente como PPHP a pesar de las alteraciones hormonales. La paciente presenta una buena respuesta al tratamiento con GH.

**SP1/d2d3-125** *Misceláneas***INSULINOMA AISLADO EN UN PREADOLESCENTE COMO CAUSA RARA DE HIPOGLUCEMIA**

C. Monterde Pedra<sup>1</sup>, R. Escartín Martínez<sup>2</sup>, N. Brun Lozano<sup>2</sup>, J. Pérez Sánchez<sup>2</sup>, B. Núñez García<sup>2</sup>, R. Corripio Collado<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Parc Tauli Sabadell. Hospital Universitari. Sabadell. <sup>(2)</sup> Parc Tauli. Hospital Universitari. Sabadell

**Introducción:**

La hipoglucemia se manifiesta por síntomas muchas veces inespecíficos que pueden demorar su diagnóstico por lo que es importante tener una alta sospecha clínica. El insulinoma es un tumor pancreático neuroendocrino causante de hipoglucemia no cetósica. Es una enfermedad poco frecuente especialmente en la edad pediátrica.

**Caso clínico:**

Presentamos el caso de un niño de 11 años con episodios presíncopales autolimitados y cambios de comportamiento de 3 meses de evolución atribuidos inicialmente a aspectos psicosociales del paciente. En una de las visitas a Urgencias se objetiva una hipoglucemia no cetósica. En la analítica de estudio durante la hipoglucemia se detectan unos niveles elevados de insulina, B-hidroxibutirato indetectable, péptido C normal, anticuerpos anti-insulina y antidiabéticos orales negativos. El test de glucagón tuvo una respuesta positiva. GH, ACTH y metabolismo fosfocálcico fueron normales. El TC abdominal con contraste detectó una imagen pancreática compatible con insulinoma. Se le realizó una PAAF ecoguiada por endoscopia transesofágica que mostró una lesión homogénea en la unión entre cuerpo y cola pancreática compatible con neoplasia neuroendocrina. El paciente siguió una dieta fraccionada y baja en azúcares de absorción rápida hasta la cirugía, manteniendo niveles normales de glucemia. La cirugía consistió en una resección de cuerpo y cola pancreáticos. La anatomía patológica halló un insulinoma benigno bien diferenciado de 15x13 mm. Los estudios epigenéticos están pendientes. Posteriormente se ha mantenido asintomático sin restricciones dietéticas y con glucemias normales.

**Comentarios:**

Los pacientes con síntomas compatibles con hipoglucemia se benefician de una monitorización de glucemia capilar para confirmarlas

La determinación de cetonemia es fundamental en el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia

El diagnóstico y manejo del insulinoma supone un reto multidisciplinar con un pronóstico favorable en la mayoría de los casos.

**SP1/d2d3-126** *Metabolismo y Nutrición***ESTUDIO DE POSIBLES DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA EN NUESTRO MEDIO**

Rodríguez Quintana<sup>1</sup>, I Díez López<sup>2</sup>, I Lorente Blázquez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Araba. OSI Araba. Vitoria. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Araba. Endocrinología Pediátrica, OSI Araba. Vitoria. Departamento de Pediatría. UPV-EHU.

El déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL) es una patología infrecuente (prevalencia 1:40.000-300.000), autosómico recesiva, monogénica. Puede cursar agresivamente (enfermedad de Wolman): malabsorción y severa dislipemia con supervivencia inferior al año de vida. La enfermedad por almacenamiento de éster colesterol (CESD) cursa con dislipemia, hepatopatía y enfermedad cardiovascular precoz.

**Objetivos:**

Estudio descriptivo de la prevalencia del déficit LAL y portadores en una submuestra de pacientes con hipercolesterolemia. Comparación con datos ya publicados

**Materiales y métodos:**

De 42 pacientes controlados en consulta por sospecha de hipercolesterolemia familiar pero estudio genético para HFC negativo, se seleccionaron 12 pacientes con dislipemia persistente a pesar de medidas dietéticas estrictas. Se recogieron muestras de sangre seca en 10 dónde se analizó la actividad enzimática, previo consentimiento informado. Se consideraron valores de referencia para LAL 0,61 -2,79 nmol/punch/h. Para valores de actividad de LAL con valores próximos al mínimo del rango en la población de referencia, se estudió la variante genética c.894G>A (p.delS275\_Q298) ["Exon 8 Splice Junction Mutation", E8SJM].

Se analizaron: edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico, IMC, estado nutricional, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, tratamiento con estatinas/resinas; antecedentes familiares de obesidad, dislipemia y enfermedad cardiovascular precoz. Procesamiento de datos con SPSS-19.0.

**Resultados:**

Se estudiaron 10 pacientes, 60% varones, edad media al diagnóstico 8±2.5 años, tiempo medio desde el diagnóstico 4,5±1.2 años. IMC medio 20,2±3.1Kg/m2, sobrepeso 20%, obesidad 10%. Valores medios de: colesterol total 225±29mg/dl, HDL-colesterol 50±18 mg/dl, LDL-colesterol 161±27mg/dl, triglicéridos 101±72 mg/dl. Eco hepática 2/10 esteatosis leves.

Tratamiento con estatinas: 20%, ezetrol 30%, resinas 50%. Antecedentes familiares de: obesidad 2/10, dislipemia 7/10 y enfermedad cardiovascular precoz en el padre de 1 paciente. Valores medios de: LAL  $1,32 \pm 0,58$  nmol/punch/h y actividad enzimática  $98,1 \pm 52$ %. Valores próximos al mínimo del rango en 2 pacientes, ambos con E8SJM normal y 1 por debajo con genética en heterocigosis mutación.

#### Conclusiones:

Déficit de LAL es una entidad infrecuente, detectándose un portador (10%). El screening de déficit de LAL puede ser beneficioso en aquellos pacientes con dislipemia. no filiada Coinciden los datos con otras CCAA próximas (Navarra).

#### SP1/d2d3-127 Diabetes

##### DIABETES NEONATAL DE COMIENZO PRECOZ

M.M. Romero Pérez, A. Núñez Fernández, L. López Sánchez, M. Losada Machuca, JA. Bermúdez De La Vega

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

#### Introducción:

La incidencia de la Diabetes neonatal(DN) se estima en 1/100.000-300.000 nacidos vivos. En los últimos años el abordaje diagnóstico ha cambiado, recomendándose la solicitud de pruebas genéticas al inicio, el resultado orientará el tratamiento y pronóstico.

#### Material y método:

Recién nacida que ingresa por sospecha de obstrucción intestinal de diagnóstico prenatal en contexto de polihidramnios.

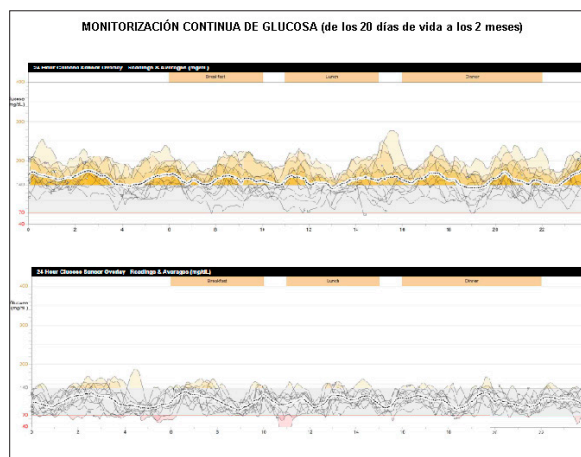
AP: Gestación de 38 semanas controlada en alto riesgo. Peso: 2120grs( $p < 1$ ,  $-2.38$ DE). Longitud: 47cm( $p 15$ ). PC: 34cm( $p 51$ ).

AF: sin interés.

Exploración: Aceptable estado general, aspecto desnutrido. Protusión lingual sin macroglosia. Resto de exploración normal.

A su ingreso se realizan pruebas complementarias que descartan la obstrucción intestinal. Presenta hipoglucemia de 28mg/dl que se resuelve con bolo de suero glucosado y posterior aporte de hidratos de carbono(HC)6.7mg/kg/min. A las 12 horas de vida presenta hiperglucemia de 391mg/dl, que persiste e incluso aumenta(424mg/dl) tras disminuir aportes de HC. Se inicia perfusión de insulina intravenosa, que precisa de forma continua, con necesidades máximas de 0.72UI/kg/día.

Ante la clínica de hiperglucemia persistente se sospecha diabetes neonatal. Se solicita hemograma, bioquímica, perfil hepático, lipídico, TSH que resul-



tan normales, péptido C 0.62 ng/ml, Ac antiTPO, Ac anti IA2 y antiGAD65 negativos y estudio genético molecular, aún pendiente de resultados.

A los 15 días se inicia monitorización continua de glucosa y pauta de insulino terapia subcutánea con AAR (insulina lispro), mejorando los controles glucémicos con aportes de 0.1-0.25UI antes de las tomas. Dos semanas tras alta (1 mes y 5 días), presenta glucemia media de  $168 \pm 49$ mg/dl con 70% de controles  $> 140$  mg/dl.

Progresivamente mejora el control glucémico, con disminución progresiva de las necesidades de insulina, hasta mantener glucemia normal( $103 \pm 17$ mg/dl) sin aporte de insulina desde los 2 meses de edad.

#### Conclusiones:

La escasa frecuencia de la DN puede dificultar su diagnóstico. En nuestro caso, los antecedentes gestacionales junto con la clínica y hallazgos analíticos, nos hicieron sospecharla.

La monitorización continua de glucosa ha permitido un estrecho control, reduciendo la necesidad de controles capilares.

La disminución progresiva de las necesidades de insulina orienta el cuadro hacia una diabetes neonatal transitoria, que nos hace plantearnos una predisposición a una futura diabetes en la edad juvenil.

#### SP1/d2d3-128 Crecimiento

##### PERFIL METABÓLICO Y ÓSEO DE PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO HASTA TALLA FINAL

A. Portela Liste, H. Murjani Barwani, M. Fesco Vilchez, J.M. Rial Rodríguez, Á. Seoane Cea

Hospital Universitario N<sup>o</sup> S<sup>a</sup> Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

**Introducción:**

Son conocidos los efectos sobre la composición corporal y metabólicos de la hormona de crecimiento. Hemos analizado en una muestra de pacientes cuyo tratamiento ha finalizado, los valores de lípidos plasmáticos, glucosa e insulina, así como la densidad mineral ósea.

**Métodos:**

Análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes que iniciaron el tratamiento con hormona de crecimiento entre 2002 y 2011, habiéndolo finalizado al alcanzar talla adulta (edad ósea > 14 años en niñas y > 16 años en niños, velocidad de crecimiento menor de 2cm/año).

**Resultados:**

La muestra se compone de 46 pacientes, 15 mujeres. Edad de inicio 10,6 (3,3-16) años. Edad al final del tratamiento 16,76 (12,4-20,4).

TAs 119 mm (100-134) TAd 74,6mm (60-87) Peso porcentual para la talla 96,4% (66-135) e IMC 20,3 (14,7-27,8).

Se analizaron lípidos plasmáticos, siendo el Colesterol total 158mg/dl (114-312), un 17% >p95, Triglicéridos 81mg/dl (33-221), un 26% >p95 y LDL 86,2mg/dl (36-215), un 18% > p95. Los valores de glucosa y de HbA1c estaban dentro de la normalidad.

El índice HOMA fue de 0,91 (0,74-4,75), con un 23% >2,5.

En cuanto a la densidad mineral ósea, en 27 pacientes de la muestra los valores fueron de -1,26 (-3 a +0,4) z score. Correlaciones positivas de DMO con edad de la menarquía, la talla final, el incremento de la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento y con el aumento de IGF1 respecto al valor basal.

**SP1/d2d3-129 Suprarrenales****HIRSUTISMO Y AMENORREA, ¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?**

M.J Álcazar Villar<sup>1</sup>, N. Mayo Artuch<sup>1</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>2</sup>, M.J Rivero Martín<sup>1</sup>, D. Montes Bentura<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

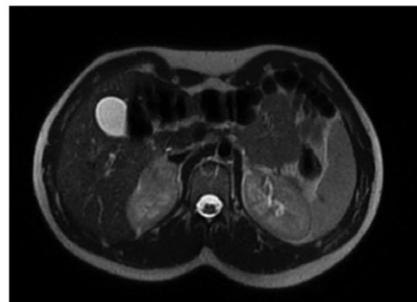
**Introducción:**

Las manifestaciones clínicas y el origen del hiperandrogenismo varían según la edad. En mujeres adolescentes generalmente es secundario a un exceso de síntesis de andrógenos ováricos y/o suprarrenales. Sólo en una minoría existe un trastorno específico responsable, siendo muy infrecuentes a esta edad los tumores suprarrenales. Clínicamente encontraremos virilización y clitoromegalia.

**Caso clínico:**

Adolescente de 13 años remitida por hirsutismo de 2 años de evolución con incremento más llamativo en los últimos 3 meses. Pubarquia desde los 8 años y telarquia desde los 9 años. No menarquía. Exploración física: Peso: 63,1 (1,05 DE) Talla: 160,5 (0,44 DE) IMC: 24,5%(0,97 DE). Ferriman de 11 y acné pustuloso facial. Tanner IV, genitales externos normales con clitoromegalia, destacando vello púbico extendido hacia muslos. Analítica: importante elevación de testosterona (272 ng/dl), DHEAs (976 mcg/dl) y androstendiona 21ng/ml (N: 0,3-3,7). 17OHP: 10,7 ng/dl. Test de ACTH (0,25mg): respuesta plana (60 minutos: 10,9 ng/l). Cortisol basal: 24,7 mg/dl. Ecografía pélvica: normal. Tras los resultados se sospecha un tumor suprarrenal realizándose RMN abdominal en la que se objetiva una masa sólida adrenal derecha de 4 cm, sin características de adenoma (imagen 1). Se deriva al hospital de referencia (Oncología Pediátrica). Previo a la cirugía se realiza test de Nugent: normal. Rastreo corporal total y SPECT-TAC abdominal: no captación de la lesión. Se realiza suprarrenalectomía, extirpándose un nódulo delimitado y encapsulado de 3.5x3 cm compatible con adenoma cortical productor de hormonas sexuales. En analítica control a los 4 días de la cirugía se objetiva normalización de hormonas suprarrenales: testosterona (15 ng/dl) DHEAs (85 mcg/dl), androstendiona 2,18 ng/ml y 17OHP basal: 1,92 ng/dl. La menarquía aconteció a los 6 días de la cirugía.

Imagen 1





**Comentarios:**

El hirsutismo es una patología frecuente en mujeres adolescentes.

En el diagnóstico diferencial además de pensar en el origen ovárico, suprarrenal y la sensibilidad cutánea a andrógenos, no debemos olvidar la patología tumoral suprarrenal si el hiperandrogenismo es de inicio brusco y rápida progresión.

Cifras de DHEAs superiores a 700 obligan descartar patología tumoral suprarrenal.

La amenorrea de nuestra paciente estaba condicionada por el hiperandrogenismo, resolviéndose tras la normalización de la función suprarrenal.

**SP1/d2d3-130 Suprarrenales****SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE EN ADOLESCENTE CON TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA**

L. Miñones Suárez, V. Díez Bayona, L. Troyas Fernández de Garayalde, P. Floristán Resa

Hospital Reina Sofía Tudela Navarra. Tudela. Navarra

**Introducción:**

La insuficiencia suprarrenal primaria de origen autoinmune es una entidad infrecuente y de prevalencia desconocida en edad pediátrica. Sus manifestaciones clínicas son a menudo insidiosas, lo que contribuye a una demora en el diagnóstico e inicio de tratamiento.

**Caso clínico:**

Paciente de 14 años remitida por sospecha de trastorno de la conducta alimentaria tipo purgativo. Refería anorexia, rechazo de la alimentación y pérdida del 11% del peso corporal durante los dos meses previos, asociando dolor abdominal, vómitos postprandiales y astenia en la última semana. La evaluación psiquiátrica no evidenció alteración de la percepción de la imagen corporal, rechazo ni temor a ganar peso. Presentaba moderada afectación del estado general, delgadez (IMC:15.9;-1.44 SDS), hipotensión (TA:91/52 mmHg), deshidratación hiponatrémica (glucosa: 84 mg/dl, urea: 49 mg/dl, sodio 131 mmol/l, osmolaridad: 291 mosm/kg). Se confirmó el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria de origen autoinmune (cortisol am:0.43 mcg/dL; ACTH:2273 ng/L; actividad de renina plasmática:101 ng/ml; anticuerpos 21-hidroxilasa: 741.7 UI/L). El estudio ampliado reveló anticuerpos antigliadina:13.01 kU/L, antitransglutaminasa total IgA-Ig G: 383.89 kU/L, hipertiropinemia (TSH:6.63 mU/mL, t4I:1.14 ng/dL), con marcadores de autoinmunidad negativos. Se descartó autoinmunidad pancreática y paratiroidea. La

ecografía tiroidea y abdominal fueron normales, la biopsia duodenal mostró atrofia leve-moderada de la mucosa con patrón celiaco. Se inició tratamiento con hidrocortisona 12 mg/m<sup>2</sup> y fludrocortisona 10 mcg, junto con dieta exenta de gluten. Seis meses después, la paciente estaba asintomática, había recuperado el 15% de su peso corporal (IMC: 19,11 (-0,46 SDS)) y mantenía equilibrio metabólico estable (TA: 112/73 mmHg; sodio: 136 mmol/L, potasio 3,8 mmol/L, ACTH: 662 ng/L, renina: 5,4 ng/dL, aldosterona:3.63 ng/L). Se confirmó hipertiropinemia moderada (TSH 9,8 mU/mL) con anticuerpos antiperoxidasa de 285 UI/mL. Se estableció el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune.

**Conclusiones:**

La adrenalitis autoinmune se manifiesta con frecuencia asociada a otras enfermedades autoinmunes, que pueden aparecer simultáneamente o años más tarde del diagnóstico inicial, por lo que debe realizarse despistaje periódico.

**SP1/d2d3-131 Displasias óseas****VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE MUTACIONES EN HETEROCIGOSIS EN NPR2. TRATAMIENTO CON rhGH**

A.C. Barreda Bonis<sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>2</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>2</sup>, A. Hisado Oliva<sup>3</sup>, K.E. Heath<sup>3</sup>, I. González Casado Centro<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Endocrinología Infantil. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad Multidisciplinar Displasias Esqueléticas (UMDE). Hospital Universitario La Paz. UAM, IdiPAZ y CIBERER. ISCIII. Madrid.

**Introducción:**

El gen NPR2 (receptor del péptido natriurético tipo B) está involucrado en la regulación del crecimiento. Mutaciones en homocigosis se asocian a displasia acromesomélica de Maroteaux y en heterocigosis a talla baja desproporcionada e idiopática. Presentamos el caso de una familia con mutación en heterocigosis de NPR2 y su respuesta a tratamiento con rhGH hasta talla adulta en uno de sus miembros.

**Casos:**

Familia de tres hijos con mutación en heterocigosis en NPR2 heredada vía materna (p.Glu991Gly). Madre 155.5 cm(-1.44DE) con ratios braza/talla(B/T):1.01, talla sentado/talla(TS/T):0.529. Padre 169.8 cm(-1.2DE).

Caso índice: remitida a los 6.4 años por talla baja. Parto a término (PRN-0.82DE, LRN 0.72DE). EF:

peso -1.03DE, talla -2.32DE (TD:-1.32DE). Aspecto musculado, paladar ojival. Estudio de talla baja normal, incluyendo cariotipo y gen SHOX. Edad ósea acorde, con braquifalangia del 5º dedo y epífisis en cono. Panel de displasias detectó mutación en heterocigosis en NPR2. Inicia rhGH a los 7.75 años con pronóstico inicial de talla en 144.6 cm(-3.27DE) (duración 6 años a dosis 0.04mg/kg/día). Talla adulta (15.3 años): 154.7 cm(-1.16DE), B/T:1.00; TS/T:0.533.

Hermano mediano: remitido por talla baja familiar. Embarazo: diabetes gestacional, PRN -0.38DE, LRN-0.23DE. EF: peso -1.3DE, talla -2.49DE. Aspecto musculado, paladar ojival. B/T:98.3%; TS/T 0.522. Edad ósea: -1año, braquifalangia. Pronóstico de talla 160 cm(-2.7DE), inicia rhGH (dosis 0.04 mg/kg/día). Última visita (12 años): talla -1.58DE, Tanner II. Edad ósea 13 años.

Hermana menor: remitida para estudio de NPR2. Con 7.75 años: talla -0.68DE; B/T:0.979; TS/T 0.514. Edad ósea acorde.

#### Conclusiones:

Se presenta un caso de talla baja con mutación en heterocigosis en NPR2 con buena respuesta al tratamiento con rhGH. La experiencia hasta la fecha es limitada. La distinta evolución en sus hermanos hace pensar en la variabilidad en expresión de NPR2 o en la coexistencia de otros factores desconocidos que interrelacionen con él.

#### SP1/d2d3-132 Gónadas

##### RESULTADOS INICIALES DE UN PROGRAMA DE DILATACIONES VAGINALES EN PACIENTES CON ANOMALIAS DE LA DIFERENCIACION SEXUAL

I. González Casado<sup>1</sup>, M. Dore Reyes Centro<sup>2</sup>, P. Triana Junco<sup>2</sup>, A. Sánchez-Galán<sup>2</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>2</sup>, L. Martínez Martínez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Infantil La Paz. Madrid

#### Introducción:

La dilatación vaginal (DV) progresiva es la primera línea de tratamiento de la hipoplasia vaginal. Su éxito necesita de una paciente psicológicamente preparada y comprometida con el tratamiento.

#### Objetivo:

Presentar un programa de DV y sus resultados a medio plazo.

#### Material y métodos:

Estudio retrospectivo de pacientes con hipoplasia/agenesia vaginal registradas en el programa de DV en el período comprendido entre 2014-2017. Se in-

cluyeron aquellas que aceptaron iniciar el protocolo y acudieron a revisiones periódicas. Se consideró éxito anatómico una longitud vaginal de 7 cm y diámetro de 28 mm. El éxito funcional se estableció en aquellas pacientes sexualmente activas sin dificultades. Se excluyeron pacientes con vaginoplastias quirúrgicas.

#### Resultados:

Se registran 7 pacientes con una mediana de 17 años (15-17 años) en el programa de DV. El diagnóstico primario más frecuente fue la insensibilidad completa a andrógenos (5/7). Durante la primera exploración se identificó una fosita mucosa con una mediana de 3 cm (1-5) de longitud y 14 mm (11-17) de diámetro. La adherencia se consideró satisfactoria en 6/7 pacientes de las cuales 5 alcanzaron el éxito anatómico en 1.3 años (0.8-3) y 2 manifestaron ser sexualmente activas. La mediana de seguimiento fue 1.6 años (0.5-3.2) sin identificarse complicaciones durante el mismo.

#### Conclusiones:

La DV es una técnica inocua, segura y efectiva para lograr el éxito anatómico en pacientes con hipoplasia vaginal. Se requieren programas que faciliten el cumplimiento y motiven a la paciente para alcanzar su objetivo.

#### SP1/d2d3-133 Crecimiento

##### TALLAS FINALES TRAS EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO. CORRELACIONES CON CARACTERÍSTICAS BASALES, DOSIS Y RESPUESTA INICIAL

A. Portela Liste, María Fresco Vilches, Hima Murjani Barwani, Ángela Seoane Cea, José Manuel Rial Rodríguez

Hospital Universitario N<sup>º</sup> S<sup>a</sup> Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Pese a la contrastada eficacia de la hormona de crecimiento en las diferentes indicaciones existentes, persiste el debate sobre la adecuación de las dosis a la respuesta individual. Se analizan las características basales y la correlación de la talla final con éstas, la dosis empleada y la respuesta inicial.

#### Métodos:

Análisis retrospectivo de los tratamientos iniciados durante la década 2002-2011 y finalizados al completar su crecimiento (edad ósea > 14 años en niñas y > 16 años en niños, velocidad de crecimiento < 2cm/año).

#### Resultados:

La muestra se compone de 46 pacientes, 15 mujeres. Edad de inicio 10,6 (3,3-16) años. Tallas al inicio del tratamiento -2,57 (-0,8 a -4,8) DE. Fueron

tratados durante 5,8 (2,17-12,7) años. Dosis inicial 31 (25-41) mcg/Kg/día. Dosis sucesivas 34 (21-46) mcg/kg/día.

Tallas finales -1,29 (-4 a 0,38)DE. Edad al final del tratamiento 16,76 (12,4-20,4) años.

Diferencia Talla diana - talla final 0,08 (-2,2 a 3,3)DE. Se analizan las correlaciones de la talla final con los datos basales y antecedentes, hallando significación con peso y longitud al nacer, talla diana, edad al inicio de la pubertad, duración del tratamiento y edad al final del mismo. Las correlaciones más importantes se dan con el incremento de la velocidad de crecimiento el primer año de tratamiento e inversamente con el valor basal de IGF1. La media de dosis utilizada no muestra correlación significativa con las tallas finales.(Tabla)

CORRELACIONES CON TALLA FINAL	
PARÁMETRO	CORRELACIÓN
Edad finalización	0.24
Talla diana	0.14
Duración del tratamiento	0.14
IGF1 basal	-0.47
Dosis	0.09
Incremento de VC	0.23

#### Discusión:

Se analiza una muestra de pacientes tratados dentro de las indicaciones aprobadas por EMA, en el rango de dosis usual, observando tallas finales cercanas a la talla diana, pero con notable dispersión de valores, así como en la edad de inicio y duración del tratamiento. Las correlaciones más importantes se dan con el valor basal de IGF1 (inversa) y con la respuesta inicial, expresada en delta de la velocidad de crecimiento. El resto de las correlaciones son débiles, acaso por el tamaño reducido de la muestra. Entre ellas destaca la escasa significación de las dosis, que puede atribuirse al estrecho rango de variación de las mismas.

#### SP1/d2d3-134 Crecimiento ESTUDIO DE NIÑOS PEG EN TRATAMIENTO CON GH EN BALEARES

M. Riol Diego<sup>1</sup>, M. Caimari Jaume<sup>2</sup>, R. Bermejo Arrieta<sup>3</sup>, B. Breinberg<sup>4</sup>, S. Yeste González<sup>4</sup>, P. Sanchís Cortés<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Comarcal de Inca. Palma de Mallorca. Baleares. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. <sup>(3)</sup>Hospital Son LLàtzer. Palma de Mallorca. <sup>(4)</sup>Hospital de Manacor. Manacor. <sup>(5)</sup>Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears. Palma de Mallorca

#### Introducción y objetivos:

En el año 2003 la Agencia Europea del Medica-

mento autorizó el uso de la hormona de crecimiento (GH) en los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación espontánea de la talla. A fin de valorar su efectividad se realiza estudio retrospectivo multicéntrico de los dos primeros años de tratamiento con GH en los niños PEG en las Islas Baleares, entre el 01/01/2003 y el 31/12/2015.

#### Material y métodos:

Los datos antropométricos de la muestra de estudio se recogieron de los Protocolos de solicitud de tratamiento con GH remitidos al Comité Asesor de Baleares y del Registro de los Servicios de Farmacia hospitalarios.

Se analizaron 94 niños PEG en tratamiento con GH al inicio, al año y a los dos años de tratamiento. Los datos auxológicos obtenidos fueron unificados según patrón de los Estudios Españoles de 2010 y 1978/2000.

#### Resultados:

94 pacientes (53 niñas y 41 niños) con edad de 6,95±2,95 años y talla de -3,09±0,91 DE iniciaron tratamiento con GH a una dosis de 0,035±0,005 mcg/kg/día. Se observó al año de tratamiento una talla de -2,35±0,68 DE (n=93 con edad: 8,01±2,98 años) y a los dos años una talla de -1,92±0,71 DE (n=92 con edad: 8,79±3,16 años). Existe un incremento significativo entre la talla de inicio, la del 1er y la del 2º año (p<0.001). El porcentaje de pacientes que tuvieron un incremento de +0.5DE al año y a los 2 años fue de 74,2% y 83,5%, respectivamente.

#### Conclusiones:

La respuesta a la GH en nuestro grupo de estudio muestra una mejoría progresiva de la talla similar a las de otras series publicadas.

#### SP1/d2d3-135 Displasias óseas

#### ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS CASOS DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR-MATERNAL INFANTIL DE G.C.

M.F. Cabrera Guedes, Y. Nóvoa Medina, Á. Domínguez García, S. Quinteiro González, L. García Cruz, C. Rodríguez Hernández

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas

#### Introducción:

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria, de expresividad variable, caracterizada por baja densidad y fragilidad ósea, generando fracturas de repetición. Más del 90% de afectos presenta alteraciones en los genes COL1A1 y COL1A2.

	Sexo	Longitud R.N. (DE)	Edad 1 <sup>a</sup> fx Localización	N° fx previas a bifosfonatos	Tiempo (años) de bifosfonatos	N° fx tras tiempo desde tto	DEXA (Z-score L2-L4) previa a tto	DEXA (Z-score L2-L4 tras > 2 a tto)	Gen afecto	Mutación aminoácido	AF
Paciente 1	Varón	1,79 DE	2 años MMII	3	2,8	1 3 años	-3,5	-2,4	COL1A1	c.1583G>A	Padre
Paciente 2	Mujer	----	2 meses MMSS	5	3,6	0	-3,21	-1,9	COL1A1	c.2451>5G>A	Madre
Paciente 3	Mujer	-1,09 DE	1,5 meses Costales	4	1,5	0	----	----	COL1A1	c.1583G>A en heterocigosis p.RS28H	Padre
Paciente 4	Mujer	----	R.N. Pelvis	5	3,5	1 1,5 años	----	----	COL1A1	c.1678G>A en heterocigosis p.Gly560Ser	No
Paciente 5	Varón	-0,88 DE	2,5 años MMII	4	3,5	2 3,5 años	-5,53	-1,7	COL1A1	c.IVS35 + 5G>A en heterocigosis	Madre
Paciente 6	Varón	-0,97 DE	1,5 meses MMII	1	7	8 1,1 años	0,9	-0,04	----	----	No
Paciente 7	Mujer	0,57 DE	4,8 años	1	0	0	-3,14	-1,9	COL1A1	c.IVS20-8 C>G en heterocigosis	Padre
Paciente 8	Mujer	----	----	----	----	----	----	----	COL1A1	c.607G>C p.G203R	No
Paciente 9	Mujer	----	----	----	----	----	----	----	COL1A1	c.3008delC p.Pro1003LeuX1107	Padre
Paciente 10	Varón	----	----	----	----	----	----	----	COL1A1	c.1688delG p.V579Y	No

### Material y métodos:

- Estudio retrospectivo que analiza la caracterización clínica y genética de pacientes diagnosticados de OI en la provincia de Las Palmas entre 2001-2016.

- El estudio genético se realizó mediante la secuenciación de ADN obtenido de sangre periférica valorando alteraciones en los genes COL1A1 y COL1A2.

### Resultados:

Se siguieron 7 pacientes en consulta (57% mujeres), 5 tenían un familiar afecto y 2 fueron casos esporádicos. La edad media al diagnóstico fue de 2,9 años. 6 fueron tratados con Pamidronato endovenoso durante una media de 3,6 años.

Se obtuvieron datos antropométricos neonatales en 5 niños, presentando longitud al nacimiento adecuada, sin evidenciarse talla baja posterior.

Los 7 tuvieron audiometrías normales, 6 tenían escleras azules y ninguno presentó alteración de la dentinogénesis. Un paciente presentó callos óseos costales y otro incurvación femoral bilateral. La media de fracturas al diagnóstico fue de 4 (50% en miembros inferiores), reduciéndose a una media de 1,8 tras bifosfonatos, tras un mínimo de 1,5 años de tratamiento.

No hubo alteraciones analíticas (calcio, fósforo, FA, PTH y 25-OH-vitamina D).

La densitometría ósea (DEXA) se realizó al diagnóstico en 4 pacientes. Se objetivaron cambios pre/post tratamiento con una Z-score media (L2-L4) al diagnóstico de -2,8 y tras un mínimo de 2 años de tratamiento de -1,51. Un paciente partía de DEXA normal, no mostró cambios post-tratamiento y presentó 8 fracturas durante el seguimiento.

El estudio genético se realizó en 10 pacientes, detectándose en todos una mutación en el gen COL1A1. En dos casos (22,2%) se trataba de variantes no descritas consideradas probablemente patogénicas.

### Conclusiones:

- El pamidronato endovenoso supuso una reducción de fracturas en nuestros pacientes y un aumento de la densidad mineral ósea.

- Convendría analizar si pacientes que parten de DEXA normal se benefician de los bifosfonatos.

- Un 22,2% de los pacientes presentaban mutaciones no descritas.

### SP1/d2d3-136 Crecimiento

#### DIAGNÓSTICO FINAL INESPERADO EN UN DÉFICIT AISLADO DE GH NO RESPONDEDOR

L. Cánovas Sánchez<sup>1</sup>, M. De Toro Codes<sup>2</sup>, G. Martínez Moya<sup>2</sup>, C. Sierra Córcoles<sup>2</sup>, J. De La Cruz Moreno<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital San Juan De La Cruz. Úbeda, Jaén. <sup>(2)</sup>Hospital Materno-Infantil De Jaén

### Introducción:

La deficiencia aislada de GH (DAGH) presenta una buena respuesta al tratamiento con hormona exógena. En caso de mala respuesta se debe descartar mal cumplimiento terapéutico, enfermedades intercurrentes que aumenten el catabolismo de la hormona, hipotiroidismo, presencia de anticuerpos anti-GH, además de anomalías hipotalámico-cerebrales que puedan aparecer en el contexto de un síndrome más complejo, como ocurre en el síndrome de Kearns-Sayre (SKS); enfermedad mitocondrial neuromuscular que puede asociar talla baja, hipoparatiroidismo, fallo gonadal, diabetes mellitus...; caracterizada por presentarse en menores de 20 años, con oftalmoplejía externa progresiva (OEP) y retinitis pigmentaria (RP), entre otras; originada por una delección o duplicación de ADN mitocondrial, normalmente esporádica, que precisa un abordaje multifactorial e interdisciplinario, con una esperanza de vida de 30-40 años.

### Caso clínico:

Niña de 3 años con fallo de medro desde los 18 meses. Selectiva pero con aporte calórico adecuado. AP: no CIR, desarrollo psicomotor normal. AF: Dos hermanos talla normal, talla diana -2DS. Antropometría: talla baja armónica grave -4.37DS. EF: destaca pabellones auriculares grandes y posteriores, escaso panículo adiposo, resto normal. Estudio de talla baja: déficit de IGF-1 (17.5ng/ml), ferropenia, resto normal. Se trató con hierro oral. A los 6 meses talla -4.59DS y velocidad de crecimiento -2.71DS; control de ferropenia normalizado, persistía déficit IGF-1. Se realizan dos test de estímulo de GH que confirman déficit de GH. RMN hipofisaria normal.



Edad ósea retrasada. Con 5 años comienza tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) con mala respuesta pese a buena adherencia (controles sucesivos talla -4.6 a -4.8DS). Con 7 años se detecta déficit visual, RP, OEP, ptosis palpebral y fatigabilidad muscular. Se sospecha SKS, se suspende rhGH y se completa estudio de posibles complicaciones asociadas. Finalmente la presencia de delección 8470-13447 de ADN mitocondrial, confirma el diagnóstico. Actualmente en tratamiento con Coenzima Q10 y ácido fólico.

#### Comentarios:

Es importante investigar aquellos casos de déficit de GH que no responden al tratamiento, porque puede existir una patología de base que lo justifique, como en nuestro caso. Ante la asociación de hipotonía, RP y OEP en pacientes menores de 20 años se debe descartar el SKS. El diagnóstico resulta primordial para el manejo multidisciplinar.

#### SP1/d2d3-137 Misceláneas

#### PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE CHARGE

A.D. Hidalgo Santos<sup>1</sup>, MC. De Mingo Alemany<sup>2</sup>, F. Moreno Macian<sup>2</sup>, S. Leon Carriñena<sup>2</sup>, E. Alvaro Toquero<sup>2</sup>, R. Gaston Tellez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Y Politécnico La Fe. Valencia

#### Introducción:

El síndrome de CHARGE es un trastorno genético que asocia patología endocrinológica como talla baja, hipogonadismo, hipoparatiroidismo e hipotiroidismo. El acrónimo obedece a los signos que se identifican originalmente como son: coloboma ocular, defectos cardíacos, atresia coanal, retraso en el crecimiento y desarrollo, anomalías genitales y/o urológicas, del oído y pérdida de la audición. El gen CHD7 ha sido identificado en su etiología y su incidencia en pacientes con CHARGE oscila entre el 60 y 70%. Las anomalías del bulbo y tracto olfatorio son un hallazgo sugerido como nuevo criterio diagnóstico.

#### Materiales y métodos:

Realizamos un estudio descriptivo en pacientes con síndrome CHARGE controlados en consultas de endocrinología infantil en un hospital terciario.

#### Resultados:

Las características clínicas y datos endocrinológicos de los pacientes (5 varones y 2 mujeres) se muestran en la tabla adjunta. En 5 de 7 pacientes en los que se realizó el estudio genético se identificó mutación en CHD7. Se detectó hipoplasia genital en cuatro varones, todos presentaron micropene

	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Varón	Varón	Varón	Varón	Mujer	Varón	Mujer
Edad actual (años)	12	19	19	9	17	4	9
Tanner	I	IV	I	I	I	I	I
Genética	ND	c.7743_7748 delG CHD7	c.4856G>T CHD7	c.6973 G>T CHD7	c.600delT CHD7	c.5534+1G>T CHD7	ND
Talla actual (cm/DS)	133,6 (-2,83)	168,5 (-1,31)	179,1 (0,76)	113,4 (-2,1)	150 (-2,02)	76 (-6,5)	112,5 (-3,42)
LH basal (mU/mL)	<0,1	0,2	0,5	<0,1	<0,1	<0,1	ND
Pico	ND	2,4	0,5	ND	0,3	ND	ND
FSH Basal (mU/mL)	0,3	0,5	0,3	0,2	0,2	<0,1	ND
Pico	ND	0,5	1,8	ND	1	ND	ND
Estrógeno (pg/mL)/Testosterona (ng/mL)	T: <0,025	T: <0,08	T: 0,44	ND	E: 7	T: 0,06	ND
TSH (mU/L)	6	1,42	2,64	1,8	ND	0,14	4,03
T4 libre (ng/dL)	1,19	1,37	0,95	1,18	1,23	1,04	1,37
Calcio (mg/dL)	9	9,8	9,5	10	9,7	9,6	6,3
Fósforo (mg/dL)	5,3	4,3	5,5	5	4,1	4	6,3
PTH (pg/mL)	23,3	33,5	38,5	32,1	ND	ND	<5
GH estímulo	121	5,29	ND	6,62	ND	ND	ND
IGF-1 (ng/mL)	121	366	400	58	357	36	221
Cortisol (basal) (microg/dL)	19,69	11	19	10,5	10	24,9	13,12
RNM	Variante Dandy Walker: -Cisterna magna amplia -Elevación vermis cerebeloso inferior	SHP	Hipoplasia bulbo olfatorio dcho y agenesia izqdo	SHP	SHP	Neurohipofisis ectópica Displasia cerebelosa	Agnesia bilateral de canales semicirculares.
Coloboma	No	Si	Si	No	Si	Si	Si
Cardiopatía	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
Anomalia/atresia coanal	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Retraso psicomotor	No	No	Si	No	No	No	Si
Patología genital	Si	Si	Si	No	Si	Si	No
Sordera	No	Si	Si	No	No	Si	Si

\*ND: No determinado. SHP: Sin hallazgos patológicos.

y criptorquidia uni o bilateral. Cinco pacientes desarrollaron hipogonadismo hipogonadotropo. Seis pacientes presentan talla baja (dos siguen tratamiento con hormona de crecimiento) y otro de ellos hipotiroidismo central. La resonancia magnética de la región hipotálamo-hipofisaria mostró en todos los casos una estructura normal de la adenohipofisis. Solo un paciente presentó alteraciones en el bulbo olfatorio y otro de ellos anomalías graves del oído interno.

#### Conclusiones:

Dada la frecuencia de patología endocrinológica en estos pacientes, se debe realizar el seguimiento a largo plazo por endocrinología infantil para valorar si existe patología e iniciar tratamiento de manera temprana. El espectro fenotípico del síndrome CHARGE es heterogéneo. En aquellos casos en los que el diagnóstico clínico no sea sencillo dado que no reúnen todos los criterios clínicos, el estudio genético puede ser de ayuda para realizar un adecuado diagnóstico de la enfermedad.

#### SP1/d2d3-138 Crecimiento

#### EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON DÉFICIT DE GH

N. López Barrena, B. Sagastizabal Cardelús, M. Esquivias Asenjo, A. Berzosa Sánchez, A. Alcaraz Romero

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

#### Introducción y objetivos:

El déficit de hormona de crecimiento (GH) constituye un 5% de las causas de talla baja siendo indi-

cación de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH). Objetivo: analizar la evolución y respuesta del crecimiento durante los años de tratamiento con rhGH.

#### Material y métodos:

Estudio retrospectivo de 17 pacientes diagnosticados de déficit de GH en un Hospital terciario durante los años 1991-2017. Se recogieron variables epidemiológicas, auxológicas, hormonales, edad ósea y resonancia magnética craneal (RMc). Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 23.0 y se expresan en porcentajes (%) o mediana (rango intercuartílico).

#### Resultados:

Se estudiaron 17 pacientes, 82,4% varones. La mediana de años al diagnóstico fue de 4,5 (3,1-7,4) con una talla en -2,5 DS (-3,2/-1,8) y una velocidad de crecimiento (VC) de -1,7 DS (-2,4/-0,5). La mediana del pico de estimulación de GH fue de 5,4 (0,6-8,6). Asociaron panhipopituitarismo con déficit de TSH y LH/FSH cuatro pacientes y dos pacientes deficiencias aisladas de prolactina y ADH. Se encontraron alteraciones en la RMc en el 84,6% de los pacientes: un 76,9% presentó hipoplasia de hipófisis anterior, un 53,8% ectopia de hipófisis posterior y un 53,8% hipoplasia o disrupción de tallo. La triada completa la cumplían el 38,5%.

La evolución durante el tratamiento fue favorable alcanzando su talla diana todos los pacientes estudiados menos uno (tabla) con una mediana de años de tratamiento de 8,2 (4,9-11,8).

	Previo inicio de tratamiento	Primer año de tratamiento	Tercer-cuarto año de tratamiento	Quinto año de tratamiento	Final de tratamiento
Edad cronológica (años)	7,7 (4,7/11,6)	8,7 (5,4/12,8)	11,3 (9,4/15,4)	13,4 (10,1/16,2)	17,3 (16,1/19)
Edad ósea (años)	6,6 (3,9/9,6)	8,5 (3,8/11,2)	10,5 (8,5/13,0)	11 (7,9/14,1)	15,5 (14,6/16,6)
Talla (DE)	-2,8 (-2,2/-0,6)	-1,9 (-2,7/-1,3)	-1,2 (-2,7/-0,9)	-0,8 (-1/-0,4)	-0,8 (-1,7/0,4)
Velocidad crecimiento (DE)	-1,7 (-1,1/-2,1)	2,1 (0,1/1,3)	3,9 (0,7/5,2)	1,9 (-0,1/2,7)	2,2 (1,7/4,5)

Tabla 1. Evolución tratamiento con hormona de crecimiento

#### Conclusiones:

La sospecha diagnóstica del déficit de GH es inicialmente auxológica, siendo el parámetro fundamental la velocidad de crecimiento. A pesar de que los test de estímulo son requeridos para el diagnóstico no siempre son concluyentes. La resonancia magnética craneal continúa siendo una prueba fundamental y es imprescindible realizarla para confirmar o descartar lesiones orgánicas. Pese al número limitado de pacientes debido a la baja incidencia de esta patología, podemos objetivar una evolución de crecimiento muy favorable con el tratamiento.

#### SP1/d2d3-139 Crecimiento

#### MÁS ALLÁ DEL CIR: SÍNDROME DE GORDON COMO CAUSA DE BAJA TALLA EN PACIENTE SIN CATCH-UP

R. Esteban Sanz, A. Blanco Barrio, R. Ibáñez Llorente, G. De la Mata Franco, AL. Cilla Lizárraga, L. Puente Ubierna

Servicio de pediatría (Endocrinología infantil). Hospital Universitario de Burgos

#### Introducción:

El Síndrome de Gordon o Pseudohipoaldosteronismo tipo II (PHA-II) se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, hiperkalemia, HTA, talla baja, hiporreninemia e hipoaldosteronismo. El defecto primario parece estar constituido por una hiperreabsorción de cloro y sodio a nivel del túbulo contorneado distal, lo que ocasiona una expansión del espacio extracelular con hipertensión arterial e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se transmite de forma autosómica dominante y es debido a mutaciones en los genes WKN1 y WKN4, que regulan el transporte tubular de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal. Puede haber mutaciones también en el gen KLHL3 y CUL3. Presentamos un caso pediátrico de PHA-II en el cual el diagnóstico fue confirmado mediante la identificación de la mutación de CUL3, un gen recientemente relacionado con la enfermedad de inicio juvenil.

#### Caso clínico:

Niño con antecedente CIR en seguimiento por talla baja desde los 17 meses de edad con inadecuado catch-up. A los 4 años y medio de vida, pendiente de valorar solicitud de tratamiento con GH, se realiza estudio hormonal para descartar una insuficiencia suprarrenal en contexto de acidosis metabólica hiperclorémica e hiperkalemia, constatándose un déficit mineralocorticoide aislado a modo de hipoaldosteronismo hiporreninémico. Se inicia tratamiento sustitutivo con fludrocortisona apareciendo HTA. Ante la sospecha de PHA-II, se realiza estudio genético y se modifica el tratamiento a un diurético tiazídico, normalizándose la tensión arterial, los niveles de potasio y el equilibrio ácido-base y mejorando de manera franca la velocidad de crecimiento. Los resultados del estudio genético revelan una mutación en heterocigosis en el gen CUL3, confirmándose el diagnóstico.

#### Conclusiones:

Ante una talla baja patológica se debe descartar etiología orgánica; en nuestro paciente se observó una clara relación causal entre la talla baja y el PHA-II, pese a que el antecedente de CIR pareció inicialmente justificarla. Según la bibliografía la aparición de PHA-II causada por mutación en el gen CUL3 es más temprana y la enfermedad es más grave que

en el resto de mutaciones. El PHA-II no responde a los mineralocorticoides exógenos, siendo los diuréticos tiazídicos el tratamiento más efectivo.

#### SP1/d2d3-140 Suprarrenales

##### **HIPERPOTASEMIA ASINTOMÁTICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE PSEUDHIPOALDOSTERONISMO TIPO 2**

I. Leiva Leiva<sup>1</sup>, M. Álvarez Casaño<sup>1</sup>, E. Pueyo Agudo<sup>2</sup>, M. de Damas Medina<sup>1</sup>, J.J. Hinojosa<sup>1</sup>, J.P. López Siguero<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Regional de Málaga. <sup>(2)</sup> Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén

#### *Introducción:*

La prevalencia del Síndrome de Gordon es desconocida, aunque se han descrito más de 180 familias afectas. La edad media al diagnóstico es  $26 \pm 14$  años, lo que muestra un infradiagnóstico de esta entidad en edad pediátrica. El patrón de herencia es autosómico dominante salvo algunas variantes del Pseudohipoaldosteronismo (PHA) IID (causados por mutación del gen KLHL3) que pueden heredarse de forma autosómico recesiva siendo algunas mutaciones del gen CUL3 (PHAI-E) de novo. Caso clínico: Niño de 5 años y 2 meses con antecedentes de DM1 y Obesidad. Exploración: IMC: 21.52 kg/m<sup>2</sup> (+2.7DE) sin otros hallazgos de interés. Antecedentes familiares: Padre con HTA y litiasis renal.

Durante su seguimiento se evidencian controles de potasio elevados de forma mantenida (K: 6.8 mEq/l). Las cifras elevadas de potasio se asocian a un gradiente transtubular de potasio (GTTK) bajo (1.8) con función renal normal (Cr: 0.3mg/dl, FG: 142 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y sin clínica pierde sal (Na+: 135 mEq/L, TA: 106/67 mmHg). Los niveles de aldosterona (18.8 ng/dl) y ARP (5.44 ng/ml/h) fueron normales. Mostrando un aumento de calciuria (349 mg/día). Los datos analíticos fueron compatibles con un Pseudohipoaldosteronismo.

Los estudios de Biología molecular realizados de secuenciación masiva de 8 genes asociados a pseudohipoaldosteronismo detectaron la presencia de mutación patogénica en heterocigosis c.1583GSe inició tratamiento con hidroclorotiazida consiguiendo la normalización de controles de potasio y un descenso de peso con disminución de hasta 1 SDS en los primeros 6 meses de tratamiento asociado a una vida menos sedentaria que la descrita previamente.

#### *Conclusiones:*

La hiperpotasemia en edad pediátrica suele presentarse de forma asintomática y derivar en un infradiagnóstico. El caso presentado presenta cifras

normales de TA. Se desconoce el efecto que tiene el diagnóstico y abordaje precoz con hidroclorotiazidas en evitar la HTA que se asocia al Síndrome de Gordon que tanta morbilidad podría condicionar en un paciente con antecedente de DM1.

El aumento de actividad tras la normalización de la hiperpotasemia pone de manifiesto una sintomatológica no verbalizada pero que condicionaba su actividad y como consecuencia su sobrepeso.

#### SP1/d2d3-141 Paratiroides

##### **ADENOMA PARATIROIDEO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

B. Floriano Ramos, I. Baquedano Lobera, L. Lahilla Cuello, M. Ferrer Lozano, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún

Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

#### *Introducción:*

Existen numerosas causas de hipercalcemia que exigen un amplio diagnóstico diferencial. El adenoma paratiroideo es una entidad rara en la edad pediátrica que produce un incremento de PTH desencadenando hipercalcemia por un aumento de la absorción gastrointestinal y tubular renal de calcio, y mayor resorción ósea.

#### *Resumen del caso:*

Paciente de 10 años con hallazgo de hipercalcemia en estudio de dolor abdominal de larga evolución, asociado a vómitos, anorexia, poliuria y polidipsia en los últimos 15 días. La analítica muestra además de hipercalcemia, elevación de PTH, fosfatasa alcalina aumentada, hipofosforemia, hipovitaminosis D e hipercalciuria.

Radiológicamente se aparecía desmineralización ósea generalizada por lo que se amplía el estudio con otras pruebas de imagen incluyendo la realización de ecografía cervical, RM cervical y gammagrafía paratiroidea, demostrando la presencia de un adenoma paratiroideo derecho. Además se realiza densitometría ósea y estudio genético del gen MEN1 y MEN2A.

A su ingreso se inicia tratamiento para la hipercalcemia con hiperhidratación y diuréticos, ante la ausencia de respuesta se asocia tratamiento con corticoides iv y posteriormente se añaden bifosfonatos.

A pesar de la buena respuesta inicial al pamidronato, se produce un nuevo incremento de la calcemia, por lo que finalmente se decide la exéresis quirúrgica del adenoma. Tras la intervención descienden los niveles de PTH y de calcio, precisando tratamiento con fósforo y vitamina D de forma transitoria. El estudio genético es negativo.

**Comentarios:**

La clínica de hipercalcemia es muy inespecífica, y en la mayoría de los casos es un hallazgo casual. Ante clínica de poliuria, polidipsia y anorexia, además de diabetes mellitus, es importante pensar en patología del metabolismo fosfocálcico. El hiperparatiroidismo primario es una entidad rara en la edad pediátrica, siendo el adenoma paratiroideo responsable del 80% de los casos en niños. Se trata de una tumoración benigna que puede aparecer aislada o asociada a síndromes poliglandulares. Sus síntomas son inespecíficos, pudiendo aparecer manifestaciones gastrointestinales, renales, neuromusculares, musculoesqueléticas, cardiovasculares, y ponderoestaturales.

El tratamiento definitivo consiste en la exéresis quirúrgica del adenoma paratiroideo, ayudada de monitorización de niveles intraoperatorios de PTH.

**SP1/d2d3-142 Metabolismo y Nutrición****IMPACTO DE LA EDUCACIÓN NUTRICIONAL SOBRE LOS PACIENTES OBESOS DE EDAD PEDIÁTRICA**

N. Buero Fernández<sup>1</sup>, M. Damas Medina<sup>2</sup>, A. M García Miguel<sup>3</sup>, M.C. Fernández Tenreiro<sup>4</sup>, M.J. Martínez-Aedo<sup>4</sup>, J.P. López Siguero<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital universitario Puerta del Mar. Cádiz. <sup>(2)</sup>Complejo hospitalario de Jaén. Jaén. <sup>(3)</sup>Hospital Fracesc de Borja. Gandía. <sup>(4)</sup>Hospital Materno-infantil. Málaga

**Introducción:**

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. Las opciones terapéuticas disponibles son muy limitadas en este grupo de edad, siendo la educación nutricional la herramienta fundamental tanto en la prevención como en el tratamiento de la misma.

**Objetivo:**

Evaluar el impacto que tiene sobre el Índice de Masa Corporal (IMC) la intervención mediante un curso de educación nutricional impartido a pacientes obesos en edad pediátrica.

**Métodos:**

Análisis descriptivo retrospectivo de 148 pacientes obesos seguidos en consulta de Endocrinología Pediátrica, en el periodo de 2009 a 2016. Seleccionamos a 74 pacientes que habían recibido un curso de 20 horas impartido por una Técnico Especialista en Nutrición y revisiones periódicas de refuerzo (grupo intervención) y lo comparamos con un grupo control (n: 74) al que se dieron recomendaciones nutricionales habituales en consulta. Se comparan datos de IMC al inicio del seguimiento, a los 6 meses y al año. Los criterios de inclusión al curso fue-

ron: IMC mayor o igual a +2DS, la edad mayor o igual a 10 años, haber descartado comorbilidades importantes mediante valoración previa por endocrinología pediátrica y la disponibilidad de los padres. Análisis estadístico mediante T de Student y Chi Cuadrado.

**Resultados:**

Clasificados en dos grupos: Grupo intervención (A): n: 74, varones 47,3%, edad media de 11,05 años e IMC de media +3.67 DS; y el grupo control (B): n: 74, varones 54.1%; edad media 10.36 años e IMC de media +3.64 DS. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo e IMC de inicio. Encontramos una reducción de -1.09 DS (p<0.001) del IMC al año en el grupo intervención con respecto al grupo control. (Tabla 1). La pérdida de pacientes al año de seguimiento fue mayor en el grupo control (38% del total) respecto al de intervención (25% del total).

**COMPARACIÓN DE GRUPOS:**

	<b>INTERVENCIÓN (A)</b>		<b>CONTROL (B)</b>		<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	11,05		10,36		0,07
<b>Sexo</b>	Varón: 35 (46,7%)	Mujer: 39 (53,4%)	Varón: 40 (53,3%)	Mujer: 34 (46,6%)	0,41
<b>IMC (DS) inicio</b>	3,67		3,64		0,90
<b>IMC (DS) al año</b>	2,3		3,36		<b>0,001</b>
<b>Diferencia IMC (DS) al año de seguimiento</b>	-1,37		-0,28		<b>&lt;0,001</b>
<b>DS al año</b>	1,19		1,37		

**Conclusiones:**

Según los datos de nuestro estudio, la intervención mediante educación nutricional reglada e impartida por profesional especializado consigue reducciones del IMC significativas a corto plazo, en comparación con el consejo nutricional estándar ofrecido en consulta.

**SP1/d2d3-143 Misceláneas****HIPOGLUCEMIAS SECUNDARIAS A HIPERINSULINISMO EN PACIENTE CON SÍNDROME DE SCHAFF-YANG**

L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, C. Mora Palma<sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>1</sup>, M. Palomares Bralo<sup>2</sup>, F. Santos Simarro<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:**

El síndrome de Schaaf-Yang es una entidad recientemente caracterizada por la variabilidad de sus manifestaciones, pudiendo comprender hipotonía neonatal, problemas de alimentación, contracturas, discapacidad intelectual, hipogonadismo, estreñimiento, anomalías de la termorregulación y en menor frecuencia hipoglucemias.



*Caso clínico:*

Se presenta el caso de un varón de 8 meses fruto de embarazo por inseminación artificial que ingresa por crisis convulsiva en contexto de hipoglucemias de repetición (mínima de 20 mg/dL). Seguimiento desde el período neonatal por cuadro sindrómico sin filiar con artrogriposis distal, hipertermia, diabetes insípida transitoria, dificultad para la deglución, retraso psicomotor, rasgos dismórficos y ceguera bilateral. A la exploración destaca IMC en p87 con distribución grasa de predominio prepúbica y abdominal, testes retráctiles y pene de tamaño límite. Estudio analítico con IGF1 en -4.24 DE y BP3 en -0.96 DE. Estudio de hipoglucemia demuestra cetonemia de 0.1, con hiperrespuesta en test de Glucagón (basal: 29 mg/dL y a los 20 minutos de 122 mg/dL). Durante el ingreso a pesar de aportes elevados de glucosa (6 mg/Kg/min IV + dieta), repite varias hipoglucemias hipocetósicas con hiperrespuesta al mismo test por lo que se inicia Diazóxido que precisa aumento de dosis hasta 15 mg/Kg/día asociado a Hidroclorotiazida (3 mg/Kg/día), con buen control posterior de glucemias. El PET-TC 18 F Dopa no muestra hipercaptación focal por lo que no se considera el tratamiento quirúrgico. El estudio de secuenciación masiva detecta el cambio en heterocigosis c.1996\_1997dup(p.Gln666Profs\*37) en el gen MAGEL2 (NM\_019066.4) descrita en el síndrome de Schaaf-Yang. Se confirma al padre como portador de la variante. En la actualidad con 3 años y 2 meses mantiene glucemias con Diazóxido a 6 mg/Kg/día y presenta IMC en P96.

*Conclusiones:*

Se trata de una entidad que podría considerarse un síndrome muy parecido al Prader-Willi (PWS), dado que uno de los genes típicamente inactivados en el PWS es el MAGEL2 y es expresado intensamente en el hipotálamo.

Hay estudios que demuestran tendencia a las hipoglucemias por alteración en la respuesta contrarregulatoria hipotalámica, pero no hay casos de hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo y respondedoras a Diazóxido como en nuestro paciente.

**SP1/d2d3-144 Metabolismo y Nutrición**  
**SÍNDROME DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN UN GRUPO DE NIÑOS OBESOS Y SU RELACION CON ALTERACIONES METABÓLICAS**

A.M. Calero Polanco, D. Lozano Cartagena, A. Ascaso Matamala, J. Costán Galicia, M. Llorente Cereza, G. Bueno Lozano

Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

*Introducción:*

El Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño (SAHS), es una entidad frecuente en niños, siendo la prin-

cipal causa la hipertrofia adenoamigdal. El incremento de la obesidad infantil ofrece un nuevo grupo de riesgo, cuyo patrón recuerda al del adulto, constituyendo una importante causa de morbilidad y un factor de riesgo cardiovascular a corto y largo plazo.

*Material y método:*

Estudio prospectivo, incluyó 25 pacientes, con diagnóstico de obesidad, en seguimiento en la consulta de Endocrinología Pediátrica. Independientemente de presentar clínica sugestiva de SAHS.

Criterios de selección: Edad >8años, IMC>2DE para P50 según tablas estudio español de crecimiento 2010, no presentar otros factores predisponentes para SAHS.

Se realizó a todos: Anamnesis, Exploración física, Analítica y Poligrafía Cardiorespiratoria (PR), con polígrafo Alice PDX-Respironics, considerándose válida si el tiempo de registro fue mayor a 4h; la lectura final se llevó a cabo por neumólogo mediante análisis manual, según parámetros de la normativa del grupo español de sueño 2011.

*Resultados:*

Se analizaron 25 pacientes; 13 Niños (52%), 12 Niñas (48%); con edad media: 12,90 años (8,80-16,80); IMC Medio: 32,50 Kg/m<sup>2</sup> (26,22-41,67), +3,56DE para P50 (+2,05-6,22).

Positivos para SAHS 28% (n=7), negativos 72% (n=18), de los cuales fueron de gravedad leve 24% (n=6), Moderado el 4% (n=1), ninguno severo.

Al relacionar SAHS y el IMC por DE, en el grupo de 2-3 DE no se encontraron casos de SAHS, en el de 3-4 DE se encontró 3 leves y 1 moderado y en el de >4 DE 3 leves.

El IMC de los afectados de SAHS fue superior al de los no afectados (p= 0,03) y la FC media nocturna fue superior en el grupo IMC>4DE (p=0,01), al igual que el Índice desaturación/hora 3% (p=0,02). La TA fue mayor en el grupo de IMC>4DE.

En el resto de variables antropométricas, metabólicas y respiratorias no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

*Conclusiones:*

La presencia de SAHS está relacionada con el grado de obesidad (IMC> +3 DE). El SAHS no parece contribuir significativamente sobre las alteraciones metabólicas en este grupo de pacientes. Estos resultados permiten aconsejar la realización de PR a todos los niños con IMC >+3 DE.

**SP1/d2d3-145 Suprarrenales****HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA CLÁSICA: UNA PRESENTACIÓN INESPERADA**

S. Carriquí Arenas, R. Resola Camacho, J.L. Gómez Llorente, J.J. Momblán De Cabo, J. Díez Delgado-Rubio, A. Bonillo Perales

UGC Pediatría, C.H. Torrecárdenas, Almería

**Introducción:**

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad AR, siendo el déficit de 21-hidroxilasa la causa más frecuente (95%). En el varón el diagnóstico suele ser más tardío, al no presentar genitales ambiguos, presentado síntomas de pérdida salina clásicamente entre los 7 y 14 días de vida.

**Caso clínico:**

Lactante varón de 42 días de vida derivado por hiponatremia grave. Consulta por vómitos y pérdida ponderal del 10% desde el nacimiento, sin otra sintomatología. Exploración: mediano estado general, aspecto distrófico, desnutrición calórica, deshidratación grave con pliegue cutáneo positivo. Fontanela deprimida, llanto vigoroso sin lágrimas (Gorelick 5). Genitales masculinos normoconfigurados sin hiperpigmentación, neurológico normal.

Analítica: sodio 93mEq/L, potasio 7.2mEq/L, urea 62mg/dl, cloro, creatinina, glucosa normal, gasometría: pH 7.39, EB -7.2mmol/l, bicarbonato 16.3mmol/l, se descarta hipertrofia de píloro con ecografía.

Ante sospecha de crisis adrenal se inicia tratamiento con bolos SSH 3% y bicarbonato 1/6M para corregir hiponatremia, hiperkaliemia y acidosis metabólica. Tratamiento empírico: hidrocortisona 20mg/m<sup>2</sup>/día IV asociando al tercer día fluorhidrocortisona 0.1mcgr/12h oral. Desde su ingreso no presenta hipoglucemias, ni hipotensión.

Al cuarto día inicia fiebre y poliuria de hasta 19ml/kg/día secundario a tubulopatía por sepsis a K. Pneumoniae de origen urinario. Bioquímica Urinaria: hipernatriuria, hiperpotasuria, proteinuria (lpr/Cr:4), hipercalcemia (lca/Cr:1,14) y B2microglobulinuria elevada, leucocitos y nitritos positivos. Elevación de PCR 3,82mg/dl PCT 9,9ng/dl, inició antibioterapia con cefotaxima IV según antibiograma. Ecografía renal normal.

Control analítico: mejoría parámetros infecciosos, desaparición de proteinuria, hipernatriuria e hiperpotasuria manteniendo B2-microglobulinuria, disminución RTP y leve calciuria compatible con tubulopatía secundaria a ITU.

Estudio hormonal inicial 17-OH-progesterona >140 ng/ml, 11-desoxicortisol 48,3ng/mL, androstendio-

na elevada, aldosterona 814pg/ml y cortisol 15pg/ml. Estudio genético HSC: homocigosis mutación i2 Splice. Tratamiento mantenimiento: fluorhidrocortisona 0.1mcgr/12h, hidrocortisona 15mg/m<sup>2</sup>/día y NaCl20% oral 2mg/kg/día.

**Conclusiones:**

Destaca el debut tardío para una forma clásica de HSC, presentando mineralcorticoides y cortisol en rango de normalidad previo tratamiento. A pesar de lo tardío de su diagnóstico se presentó sin desarrollo de hipoglucemia ni hipotensión. A pesar de una hiponatremia tan severa no apareció clínica neurológica.

**SP1/d2d3-146 Metabolismo y Nutrición****¿ES EFECTIVA LA PROMOCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN INTEGRAL EN NIÑOS CON OBESIDAD ABDOMINAL?**

M.C. Azcona San Julián<sup>1</sup>, L. Morell Azanza<sup>2</sup>, A. Ochotorena Elícegi<sup>1</sup>, A. Ojeda Rodríguez<sup>2</sup>, M. Prados Ruiz de Almirón<sup>1</sup>, M.J. Chueca Guindulain<sup>3</sup>, A. Martí del Moral<sup>2</sup> y resto del Grupo GENOI

<sup>(1)</sup> Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>(2)</sup> Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>(3)</sup> Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

**Introducción:**

la actividad física (AF) es uno de los tratamientos utilizados para promover la pérdida de peso en niños con obesidad. La OMS aconseja realizar diariamente 60 minutos de AF moderada vigorosa (AFMV). Es necesario utilizar determinaciones objetivas de AF para cuantificar el efecto del aumento de AF y la adherencia al tratamiento.

**Objetivos:**

evaluar la AF mediante acelerometría al inicio y tras 8 semanas de tratamiento mediante intervención nutricional y aumento de AF.

**Pacientes, material y métodos:**

122 niños y adolescentes (edad 7-16 años) diagnosticados de obesidad abdominal (perímetro cintura >p90) fueron incluidos en un ensayo clínico randomizado y controlado (NCT03147261). Datos antropométricos: peso, talla, IMC, cintura (PC), cadera (PCa) y porcentaje de masa grasa. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: control, tratado con las recomendaciones convencionales y grupo intervención, tratado con restricción calórica moderada según IMC-SDS. Ambos grupos fueron instruidos para aumentar su AF en 200 minutos semanales. La AF se determinó mediante acelerometría durante 4 días incluyendo el fin de semana (acelerómetro Actigraph GT3X, programa Actilife6).

**Resultados:**

se obtuvieron datos completos de acelerometría en 106 pacientes (40 niños), con una edad media de 11,31 (2,47DS). La actividad física fue superior durante la semana que durante el fin de semana ( $p<0,001$ ) y se observó lo contrario en el tiempo de sedentarismo ( $p<0,001$ ). Al inicio del estudio 25% de los niños cumplía las recomendaciones de la OMS (32% durante la semana y 16% el fin de semana) y 28% al final. En el grupo control aumentó el tiempo de sedentarismo ( $p=0,007$ ) y disminuyó la AF ligera (AFL) ( $p=0,003$ ). El grupo intervención incrementó la AFMV ( $p=0,024$ ) y redujo la AFL ( $p=0,04$ ). En ambos grupos se constató una disminución ( $p<0,005$ ) en peso, IMC-SDS, PC, índice cintura/cadera y en los niveles de leptina y glucosa. En el grupo intervención también disminuyeron ( $p<0,05$ ) la insulina y el HOMA.

**Conclusiones:**

la cuantificación de AF por acelerometría indica que sólo el grupo intervención mejora su AFMV. Los pacientes incluidos en este estudio realizan más AF durante la semana que en el fin de semana.

**SP1/d2d3-147 Crecimiento****HIPOCONDROPLASIA Y ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA FAMILIA CON LA RARA MUTACIÓN (P.Lys650Thr) EN EL GEN FGFR3**

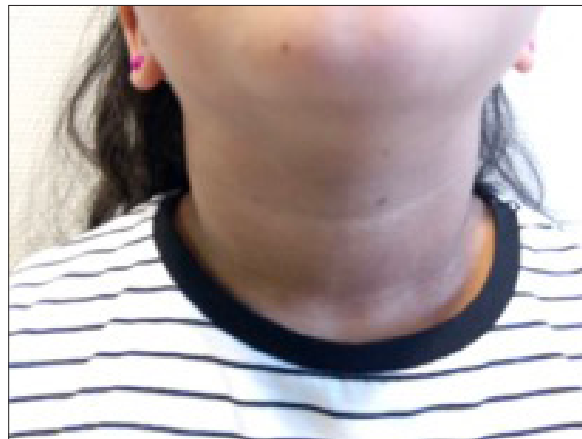
C. Temboury Molina<sup>1</sup>, R. Villamor Martín<sup>1</sup>, M. Aza-Carmona<sup>2</sup>, K. E. Heath<sup>2</sup>, L. Sentchord<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital del Sureste. Arganda del Rey, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Infanta Leonor. Madrid

La hipocondroplasia es una displasia esquelética producida por mutaciones del gen FGFR3, que es un regulador negativo del crecimiento de los condrocitos. Las mutaciones activadoras exacerbaban su acción inhibitoria produciendo en la línea germinal displasias óseas de severidad variable (hipocondroplasia, acondroplasia, displasia tanatofórica) y en la somática alteraciones de la piel (nevus epidérmico, queratosis seborreica y acantosis nigricans) o tumores malignos.

Se presenta una niña remitida con 7.5 años a endocrinología pediátrica por sobrepeso: peso 37.5 kg (+2.08 DS), talla 124 cm (-0.33DS). IMC (+2.93DS) Tanner I. Durante el seguimiento se observó acantosis nigricans, insulinoresistencia y velocidad de crecimiento lenta con aceleración de edad ósea. Su constitución era robusta, tenía la frente abombada, discreto acortamiento proximal de miembros e hiperlordosis lumbar. La madre, la tía materna y varios familiares de cuatro generaciones también tenían talla baja (140-147cm), constitución robusta y acantosis nigricans.

En el estudio genético se encontró una mutación en heterocigosis en FGFR3: c.1949A>C (p.Lys650Thr). En el estudio de seis familiares encontramos esta mutación en la madre y la tía materna de fenotipo similar a la niña, que no presentaban los de fenotipo normal.



Sólo se han descrito cuatro familias con esta mutación (p.Lys650Thr) en el exón 14 del gen FGFR3. Dos de ellas asociaban hipocondroplasia y acantosis nigricans, mientras que en las otras dos sólo se describe acantosis nigricans generalizada.

La asociación de acantosis e hipocondroplasia es excepcional, si bien la acantosis se ha descrito en algunas displasias óseas más severas causadas por mutaciones del FGFR3.

Presentamos las características clínicas, radiológicas y analíticas de la familia.

**SP1/d2d3-148 Crecimiento****¿EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO MODIFICA LA EVOLUCIÓN DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI 1?**

M. Torrabías Rodas, T.F. Nunes Cabrera, P. Domech Terricabras, A. Costa Ramirez, E. Sellarès Casas, N. Roca Saladrígues

Hospital Universitari de Vic. Vic

**Introducción:**

Los efectos del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) sobre la malformación de Chiari 1 no están bien aclarados. Presentamos el caso de 2 niñas.

**Casos:**

Caso 1. Niña de 11 años con talla baja por déficit de GH. La RMN muestra adenohipófisis hipoplásica y malformación de Chiari 1. Exploración neurológica con reflejos osteotendinosos aumentados. Recibe tratamiento con GH durante 4 años normalizándose

la exploración neurológica y la neuroimagen hasta la actualidad que tiene 18 años.

Caso 2. Niña de 5 años con síndrome de kabuki y talla baja por GH biológicamente inactiva. RMN con adenohipófisis hipoplásica,iringomielia y malformación Chiari 1. Exploración neurológica con ataxia y debilidad de extremidad superior derecha. Recibe tratamiento con GH y a los 6 meses empeora y se interviene quirúrgicamente presentando hidrocefalia como complicación postquirúrgica retirándose la GH durante 1 año. Se reinicia GH y a los 6 meses nuevo empeoramiento de la iringomielia con reintervención quirúrgica y nueva retirada de GH. Al año, y ante la desaceleración de la velocidad de crecimiento, se reinicia GH hasta la actualidad que tiene 10 años manteniéndose estable neurológicamente.

#### Conclusiones:

El tratamiento con GH en pacientes con déficit de GH y malformación de Chiari 1 no afecta su progresión de forma uniforme. Por lo que si se requiere tratamiento con GH es necesario hacer un seguimiento muy estrecho del desarrollo de síntomas neurológicos y de neuroimagen.

Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para poder determinar los posibles factores pronósticos.

#### SP1/d2d3-149 Metabolismo y Nutrición SCREENING POBLACIONAL DE HIPOFOSFATASIA. UNA METABALOPATÍA A CONSIDERAR

K. Aldámiz-Echevarria Azuara<sup>1</sup>, I Diez Lopez<sup>2</sup>, L Arranz Arana<sup>3</sup>, MJ García Barcina<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de metabolopatías. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces Departamento de Pediatría. UPV-EHU. Barakaldo, <sup>(2)</sup> Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. HU Araba. OSI Araba. Vitoria. Departamento de Pediatría. UPV-EHU, <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría. HU Donosti. Departamento de Pediatría. UPV-EHU, <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría. HU Basurto. Bilbao. Departamento de Pediatría. UPV-EHU

La hipofosfatasa es una enfermedad congénita, caracterizada por un defecto en la mineralización ósea y dentaria, secundario a una deficiencia en la biosíntesis de la isoenzima tisular inespecífica de la fosfatasa alcalina ósea, hepática y renal (TNSALP).

Fenotipo clínico varía con la edad y su de expresión clínica en ocasiones es muy larvada.

Los valores de fosfatasa bajas pueden pasar desapercibidas en la práctica clínica habitual y podrían beneficiar de un posible tratamiento que evitase la progresión de los síntomas.

#### Objetivo:

Identificar aquellos pacientes que dieron unos valores por debajo de la normalidad (HIPOFOSFATASIA) y valorar si dichos valores pueden ser biomarcadores de enfermedad rara. Primer estudio de screening poblacional de estas características realizadas en la región y a nivel nacional.

Establecer puntos de corte ajustados por edad y sexo para los niveles de fosfatasa alcalina en relación a enfermedad rara metabólica.

Evaluar la utilidad de los estudios retrospectivos en el diagnóstico de enfermedades raras.

#### Material y métodos:

Búsqueda retrospectiva 1 año de valores muy bajos de fosfatasa alcalina en edad pediátrica en bases de datos de las analíticas realizadas en los Hospitales del estudio. Se comprobará presentan también niveles bajos en las analíticas realizadas en otras fechas para descartar, ya que los niveles de fosfatasa alcalina.

#### Se consideró valores normales (UI/I) – Estudio Clinical Chemistry 58:5 (2012)

Edad	hombres	mujeres
<30 d	65-247	
1m-1a	84-342	
1a-12a	91-312	
12a-15a	114-418	76-266
>15a	37-114	30-106

#### Resultados:

Tamaño de la población: 16.555 Proporción esperada: 0,0005%.

Nivel de confianza: 95,0%.

Casos estudiados PA+iniciales 3.480, casos potenciales confirmados 102. Mandados a estudio genético y CCEE de Metabolopatías 14.

Datos de exclusión: Anorexia nerviosa, Oncología / hematología, Enfermedad neuromuscular.

Patología psiquiátrica, Obesidad, Traumatología, Cardiología compleja Endocrinología (ovario poli, retraso crecimiento).

Casos estudiados (14): 8 casos asociado a escoliosis (traumatología), 1 caso asociado a pubertad precoz, 1 caso de baja talla, 1 caso hepatopatía y miastenia, 1 caso de problemas de dentición.



**Conclusiones:**

Pendiente de confirmación genética, presentamos el 1º estudio de estas características en nuestro territorio. En muchos casos son transitorios.

Debería valorarse la clínica, de cara a seleccionar los casos posibles.

La HPP con poco fenotipo clínico puede estar más a nivel de traumatología.

Se podría valorar alerta informáticas, en valores inferiores al 20% al límite de normalidad ajustados a sexo y edad

**SP1/d2d3-150 Displasias óseas****DISPLASIA TORÁCICA DE COSTILLA CORTA (DTCC) POR MUTACIÓN EN IFT172 EN HETEROCIGOSIS COMPUESTA**

R. Girón del Río<sup>1</sup>, B. Corredor Andrés<sup>2</sup>, J. Pozo Román<sup>2</sup>, M. Ortega Navaridas<sup>2</sup>, G.A. Martos Moreno<sup>2</sup>, J. Argente<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid,

<sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, <sup>(3)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

**Introducción:**

Las DTCC constituyen un espectro heterogéneo de osteocondrodisplasias, de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por acortamiento de huesos largos y costillas, con estrechamiento torácico y compromiso respiratorio variable, asociado frecuentemente a otras alteraciones esqueléticas (polidactilia, craneofaciales...) y extraesqueléticas (renales, oculares, hepáticas, cardíacas, cerebrales...). Están causadas por defectos en la función de los cilios (ciliopatías), habitualmente, por mutaciones en genes que regulan el transporte intraflagelar. Mutaciones en IFT172 (Intraflagellar Transport 172) dan lugar a manifestaciones clínicas muy variables: distrofia torácica asfixiante de Jeune (JATD), síndromes de Mainzer-Saldino (MZSDS) y Bardet-Biedl (BBS), retinitis pigmentaria aislada y un caso de hipoplasia hipofisaria y neurohipófisis ectópica (HH-NE) con deficiencia de hormona de crecimiento (GH).

**Objetivo:**

Presentar un caso de DTCC por mutación en heterocigosis compuesta en IFT172, no descrita previamente, con manifestaciones clínicas que se solapan entre estas entidades.

**Paciente:**

Niña de 9 años derivada por talla baja y sospecha de displasia ósea. Sin antecedentes familiares ni personales de interés, ni consanguinidad paterna.

Talla:-2,37 SDS, talla-sentado/bipedestación:0,55 (p3); IMC:+2,51 SDS; y PC:+4,4 SDS para edad-talla. Hábito disarmónico con: tórax largo, estrecho y campaniforme, frente abombada, hipoplasia mediofacial, acortamiento rizomélico de extremidades, manos toscas con braquidactilia y adiposidad troncular, en "masa de pan", con adipomastia.

La radiología mostró: costillas cortas, acortamiento de miembros y metatarso-falanges, falanges coniformes, cuellos femorales cortos y acetábulo en "tridente". Se descartó patología renal, hepática, ocular y cardíaca. La RM craneal puso de manifiesto: leve ventriculomegalia supratentorial con atrofia cortical fronto-parietal e HH-NE, sin déficits hormonales asociados. El estudio del exoma identificó dos mutaciones en heterocigosis compuesta en IFT172: una nonsense (p.R846X; exón 24) y otra missense (p.R264W; exón 9), presentes en madre y padre, respectivamente.

**Comentarios:**

Nuestra paciente presenta un fenotipo sugerente de JATD, aunque con rasgos de MZSDS (falanges coniformes y escasa repercusión respiratoria) y de BBS (obesidad), junto a alteraciones craneofaciales y cerebrales, poniendo de manifiesto el marcado solapamiento fenotípico y genético entre los distintos cuadros clínicos. Este solapamiento determina que la secuenciación del exoma completo y no la secuenciación iterativa Saenger de genes individualizados sea la metodología más adecuada para el diagnóstico molecular de estas entidades.

**SP1/d2d3-151 Hipotálamo-Hipófisis****SÍNDROME DE PALLISTER HALL. UN CASO INUSUAL DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL, CRISIS GELÁSTICAS, SANGRADO VAGINA PROLONGADO Y POLIDACTILIA EN UNA LACTANTE DE 7 MESES DE EDAD**

L. Arciniegas Vallejo, B. Iglesias Gonzáles, M. Clemente León, A. Campos Martorell, F. Lopez, A. Sanchez Montañez

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:**

La pubertad precoz central a una edad muy temprana, suele ser a causa de una lesión orgánica, la más frecuente es el hamartoma hipotalámico, que asociado a polidactilia en manos y pies, paladar hendido y crisis gelásticas sugieren el diagnóstico de Síndrome de Pallister Hall.

**Caso:**

Lactante mujer de 7 meses, sin antecedentes familiares. Desde el segundo trimestre de gestación se evidencia polidactilia en manos y pies. Nace a las 41 semanas. Peso 3330g longitud 52cm perímetro

cefálico 33cm. Fisura palatina posterior, y polidactilia en manos y pies. La ecocardiografía evidencia comunicación inter auricular tipo ostium secundum. Desde los primeros meses de vida refiere episodios estereotipados de cambio de expresión facial tipo mueca de risa o llanto de unos 4-5 segundos. A los 6 meses de edad consulta por sangrado vaginal presente desde el nacimiento, con frecuencias de 1-2 veces al mes. Se objetiva tejido mamario bilateral, areolas hiperpigmentadas, meato urinario visible e introito vaginal donde protruye pared vaginal, ante dicho hallazgo, se deriva para valoración y seguimiento por urología. Realizamos test de estimulación de GnRH pico máximo de LH 79 U/L y FSH de 16.26 U/L, estradiol 116.47 pg/mL compatible con pubertad precoz central. La RMN evidencia hamartoma hipotálamico pediculado, supraselar de 20 x 18 x 13 mm de diámetro. En RMN pélvica útero aumentado de tamaño, relación cérvix/fundus mayor de 1 con marcado engrosamiento endometrial. Iniciamos tratamiento con análogos de GNRH, dosis inicial de 1.875mg: 0, 14, 28 días y luego con 1.875mg cada 28 días. Con los hallazgos antes descritos y la sospecha de Sd Pallister Hall, se realiza estudio genético con resultado GEN GLI3: mutación patogénica no descrita: exon 15 c.3439G>T que confirma el diagnóstico. Se empezó el tratamiento de las crisis gelásticas con oxcarbamazepina, y se espera resolución quirúrgica de fisura palatina y polidactilia.

#### Conclusión:

La pubertad precoz a muy temprana edad con sangrado vaginal prolongado puede ser de causa orgánica. Las anomalías fenotípicas con crisis gelásticas nos orientan a un síndrome de Pallister Hall.

#### SP1/d2d3-152 Hipotálamo-Hipófisis

#### PUBERTAD ADELANTADA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA DE CAUSA ORGÁNICA PESE A NO SER UNA PUBERTAD PRECOZ

C. López Fernández, C. Zapata Cejas, A. Pascual Archilla, L. Murcia Clemente, M.A. Fuentes Castelló, J. Pastor Rosado

Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante

#### Introducción:

La "pubertad precoz" en el varón implica aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 9 años y la "pubertad adelantada" entre los 9 y los 10 años. Al contrario que en la niña, que casi siempre es idiopática, en el varón es necesario descartar causas orgánicas, como tumores productores de GnRH o de  $\beta$ HCG (sustancia LH-like), cuya localización más frecuente es la pineal, pudiendo causar síntomas endocrinos, hipertensión intracraneal y/o alteraciones visuales. Nuestro caso ejemplifica la

necesidad de descartar estos tumores en el varón no sólo ante la precocidad puberal sino ante una pubertad que progrese anormalmente rápido pese a no ser precoz.

#### Resumen del caso:

Varón de 10,3 años con cefalea frontal opresiva de varios días de evolución, más intensa en los últimos cuatro días. Asocia sonofobia y fotofobia, náuseas y vómitos predominantemente matutinos. La madre refiere pubertad brusca con timbre de voz adulto, bigote, pubarquia con cambio en el volumen testicular y tamaño del pene. Aumento de cuatro tallas de calzado, ganancia de masa magra y cambios de carácter propios de la adolescencia... ¡todo ello en sólo 6 meses! (muestra fotos que así lo acreditan). A la exploración presenta un estadio de Tanner IV (pubarquia en IV, pene muy engrosado y testes de "sólo" 8-10 cc). Edad Ósea de 13 años. Ante pubertad adelantada, pero muy atípica por su curso tan acelerado, se realiza ingreso y analítica hormonal incluyendo testosterona,  $\beta$ HCG, Estradiol 17-beta, DHEAS y alfafetoproteína. Todas llegan elevadas, con FSH y LH en niveles prepuberales. La resonancia magnética nuclear de cráneo muestra tumoración pineal de tres centímetros que provoca hidrocefalia, por lo que se deriva al servicio de Neurocirugía para tratamiento.

#### Conclusiones:

Toda pubertad rápidamente progresiva en varones, nos debe hacer sospechar un tumor intracraneal, incluso aunque no sea de inicio precoz y esto último no lo recalca suficientemente la bibliografía. Toda pubertad con una evolución en el tiempo fuera de los plazos fisiológicos y/o con incoherencias entre el desarrollo testicular y el resto de desarrollo sexual secundario, obliga a descartar una secreción suprafisiológica, autónoma y descontrolada de gonadotropinas o de sustancias "gonadotropinas-like".

#### SP1/d2d3-153 Metabolismo y Nutrición

#### SITOSTEROLEMIA COMO CAUSA DE XANTOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

J.M. Vaquer Santamaría<sup>1</sup>, A. Herrero García<sup>2</sup>, J. Sánchez Zahonero<sup>2</sup>, JM. Martín Hernández<sup>3</sup>, A. Cuesta Peredo<sup>4</sup>, C. Martínez-Costa<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>(3)</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>(4)</sup> Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Laboratorio de Citogenética. Hospital Clínico Universitario de Valencia

#### Introducción:

La sitosterolemia es un trastorno del metabolismo

lipídico caracterizado por un defecto en la excreción intestinal y hepática de esteroides vegetales absorbidos a nivel intestinal. Está asociada a mutaciones en los genes ABCG5 y ABCG8. Los pacientes presentan niveles muy altos de esteroides vegetales en plasma y desarrollan xantomas tuberosos y tendinosos, arteroesclerosis acelerada y enfermedad arterial coronaria prematura.

#### *Caso clínico:*

Niña de 2 años con lesiones en la piel del talón izquierdo, surco interglúteo y pierna derecha, de entre 0,2 y 3 cm de longitud. Exploración clínica: Peso +0,12 SDS; Talla -0,19 SDS e IMC +0,38 SDS, en límites normales. Las siguientes pruebas complementarias: hemograma, hormonas tiroideas, inmunoglobulinas, cribado de celiaquía, y sedimento urinario fueron normales. Las determinaciones de colesterol total fueron: 688 (140-200 mg/dL) y de LDL-colesterol: 546 (<130 mg/dL), HDL-colesterol: 71 (>35 mg/dL) y Triglicéridos: 75 (40-160 mg/dL). En la valoración ecocardiográfica de carótidas, ecografía abdominal y electrocardiograma no se observaron alteraciones.



El estudio histopatológico de las lesiones, las determinó como xantomas.

Los padres y hermano, presentaron un perfil lipídico normal.

Se derivó a la paciente al Hospital para control por Pediatría y Dermatología. Se estableció el diagnóstico diferencial entre los tipos de xantomas (tendinosos) y se procedió al estudio genético para descartar Hipercolesterolemia Familiar (genes LDLR y PCSK9) que resultó negativo. También se analizó el gen ABCG8, que mostró una mutación en homocigosis y confirmó el diagnóstico de sitosterolemia. Asimismo, se descartó la xantomatosis cerebrotendinosa.

En el frotis sanguíneo se observaron macrotrombocitos.

A la paciente se le practicó exéresis de los xantomas, y se inició tratamiento con ezetimiba 5 mg y dieta restrictiva en esteroides vegetales.

Se controla cada tres meses y las cifras de colesterol total y LDL-colesterol se han normalizado, sin presentar efectos secundarios.

#### *Conclusiones:*

Ante la presencia de xantomas con niveles altos de colesterol, y macrotrombocitos, cabe sospechar sitosterolemia y solicitar el estudio genético.

Es importante el consejo genético en familiares en edad reproductiva, ya que sigue un patrón de herencia autosómica recesiva.

El tratamiento con ezetimiba ha sido efectivo en la paciente y no ha condicionado ningún efecto secundario.

#### **SP1/d2d3-154 Gónadas**

#### **QUISTES OVÁRICOS FUNCIONANTES: A PROPOSITO DE 2 PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA CON DIFERENTE EVOLUCIÓN**

M. López Capapé<sup>1</sup>, M.J. Cuscó Fernández<sup>2</sup>, A. Martínez-Villasante Alemán<sup>2</sup>, I. Tarjuelo García<sup>2</sup>, H. Gonzalo Pascual<sup>2</sup>, J. Jiménez Martínez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario La Moraleja. Madrid, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario La Moraleja. Madrid

#### *Introducción:*

Los quistes ováricos pueden ser hormonalmente activos y debemos sospecharlos en niñas con pubertad precoz periférica. El diagnóstico se realiza por ecografía y el tratamiento suele ser conservador. Presentamos dos pacientes con pubertad precoz periférica secundaria a quistes ováricos funcionantes, que precisaron diferente manejo.

#### *Caso clínico 1:*

Niña de 4 años de edad, sin antecedentes de interés, que presenta menarquia reciente y botón mamario bilateral de un mes de evolución. No cefalea ni dolor abdominal. No signos de adrenarquia ni discromías. Talla acorde con T.Diana sin aumento en velocidad de crecimiento. Edad ósea adelantada un año. Analítica general y perfil tiroideo normal. LH<0.1U/L, FSH<0.3U/L con 17-B-Estradiol 62pg/ml. Se realiza Test LHRH con respuesta plana. Marcadores tumorales negativos. Ecografía abdominopélvica sin hallazgos por lo que se solicita resonancia magnética donde se identifican cambios puberales en útero y quiste anexial izquierdo de 3cm. La paciente mantiene sangrado vaginal 4días. Se realizan controles analíticos y de imagen con evolución favorable, descenso de nivel de es-

trógenos y tamaño de quiste con regresión de signos puberales en la exploración en dos semanas.

#### *Caso clínico 2:*

Niña de 5 años que presenta botón mamario bilateral con hipersensibilidad, flujo vaginal y cambios en genitales externos de dos semanas de evolución. No cefalea, aceleración en crecimiento, cambios adrenales ni dolor abdominal. En la exploración destaca hiperpigmentación mamaria y genitales con alta carga estrogénica, talla en p10-25 con talla diana en p50, una mancha café con leche <1cm. Edad ósea retrasada un año. Analítica con importante elevación de estrógenos (1017pg/ml) y supresión de gonadotropinas (LH<0.1 y FSH<0.3UI/L). Función tiroidea normal, marcadores tumorales negativos. En pruebas de imagen (ecografía y resonancia) se visualiza masa anexial derecha quística de 6cm con útero premenarquico. Se realiza laparoscopia con salpingooforectomía con diagnóstico anatomopatológico de quiste folicular luteinizado. Descenso brusco de estrógenos tras 24h de cirugía, sangrado vaginal de 5 días con evolución clínica favorable posterior y regresión de signos puberales.

#### *Conclusión:*

Los quistes ováricos tienen con frecuencia regresión espontánea pero pueden ser causa de pubertad precoz periférica y requerir tratamiento no conservador por gran tamaño, riesgo de complicaciones o importante repercusión clínica.

#### **SP1/d2d3-155 Gónadas**

#### **DISGENESIA GONADAL XY DE PRESENTACIÓN ATÍPICA**

*L. Camacho Lozano, C. de la Camara Moraño, C. Perez García, R. Cañete Estrada, A.B. Ariza Jimenez*

*Hospital Reina Sofía, Córdoba*

Niña de 10 años en seguimiento en consulta externa de Endocrinología Pediátrica por talla baja y alteración del desarrollo sexual 46XY.

AP: Embarazo gemelar monocorial-biamniótico mediante donación ovocitos, la madre gestante padece Sd Turner. En ecografía prenatal a las 20 semanas se observa discordancia en el sexo fetal. Cesárea a las 36 semanas, siendo ambos recién nacidos de peso adecuado y normoconfigurados, varón y mujer con genitales externos completamente normales.

Ante esta discordancia en gemelos monocoriales se inicia estudio radiológico y genético. La recién nacida presenta útero y ovarios de características normales en ecografía y resonancia pélvica. Cario-

tipo 46, XY, sin anomalías en ambos hermanos. El gen SRY no muestra mutaciones ni delecciones.

Con la sospecha de Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos, se solicita con más edad nuevo estudio pélvico, confirmándose la normalidad e integridad de útero, trompas y ovarios, con folículos apropiados a su edad en ecografía y resonancia pélvicas. Estos hallazgos descartan el diagnóstico inicial donde se hubiera esperado hallar gónadas displásicas y útero rudimentario.

Se repite el cariotipo con el mismo resultado, 46 XY sin anomalías. El gen SRY no muestra mutaciones ni delecciones.

En la actualidad la niña presenta talla baja (-2,9 DE) y estadio prepuberal con genitales externos normoconfigurados a los 10 años de edad.

Se realizan pruebas de estímulo de GH, con resultados normales.

Estudio hormonal basal reciente: LH 0.2 U/L, FSH 4,7 mU/ml, Estradiol <11 pg/ml, Testosterona <0.07 ng/ml, AMH 3.49 ng/ml, eje suprarrenal normal.

#### *Conclusiones:*

Nos encontramos ante una paciente con fenotipo femenino, con integridad de genitales externos e internos, con ovarios radiológicamente normales y genotipo masculino. El desarrollo del ovario en lugar de testículo, se ha producido excepcionalmente en presencia de SRY normal. Se conocen otros genes necesarios para la diferenciación sexual. Actualmente sólo hay descrito un caso similar (46 XY con ovarios) por mutación en gen CBX2.

#### **SP1/d2d3-156 Tiroides**

#### **FALSO NEGATIVO DE CRIBADO DE HIPOTIROIDISMO EN UN GRAN PREMATURO: RECOMENDACIONES DE REPETICIÓN DE LA MUESTRA**

*P. Muñoz Martínez<sup>1</sup>, A.M. García Miguel<sup>2</sup>, N. Buero Fernández<sup>3</sup>, M. Álvarez Casano<sup>4</sup>, R. Yayahoui Macías<sup>5</sup>, J.P. López Siguero<sup>6</sup>*

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría del Hospital Francisc de Borja. Gandía. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría del Hospital Puerta del Mar. Cádiz. <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil. Málaga. <sup>(5)</sup> Unidad de cribado metabólico del Hospital Materno-Infantil. Málaga, <sup>(6)</sup> Unidad de Endocrinología pediátrica del Hospital Materno-Infantil. Málaga

#### *Introducción:*

Los falsos negativos del cribado de hipotiroidismo congénito pueden implicar el padecimiento de



secuelas irreversibles. En los grandes prematuros (<1500 g o <32 semanas) es frecuente un patrón de elevación tardía de TSH, que no es detectado en el cribado metabólico a las 48 horas. Por esta razón, se realizan una o dos muestras en las semanas posteriores a aquellos prematuros de riesgo. Sin embargo, la realización de estas sucesivas muestras difiere mucho entre áreas de salud, e incluso se llega a cuestionar su utilidad, debido a que la mayoría de hipotiroidismos detectados son transitorios.

#### *Resumen del caso:*

Prematuro de 25+5 semanas de gestación, nacido por cesárea debido a preeclampsia. Durante 3 meses y dos días de ingreso hospitalario, presenta una evolución tórpida en la que destacan un distrés respiratorio de la prematuridad, así como varios procesos sépticos. Es dado de alta domiciliaria con una edad gestacional corregida de 39+5 semanas, y un peso de 2290g, con tratamiento de oxigenoterapia por displasia broncopulmonar, así como alimentación por sonda nasogástrica.

Los cribados metabólicos realizados a las 48 horas, y a las 2 semanas de vida, presentaron un resultado normal. Se realiza un tercer cribado al alta, que muestra un valor de TSH superior al máximo valor estándar. Se confirman en suero unos valores de TSH de 933mIU/mL (Normalidad: 0.2-5), T4L 2.9pmol/L (N: 12-22), tiroglobulina 767ng/mL (N: 2-20), y anticuerpos antitiroideos negativos. Se inicia tratamiento con 10mcg/kg/día de levotiroxina. No se dispone de gammagrafía. No ha recibido ningún tratamiento que pueda explicar las alteraciones tiroideas que presenta.

#### *Conclusiones:*

Este caso ejemplifica la necesidad de repetición de la muestra de TSH en prematuros de riesgo. Un posible protocolo para evitar casos como el que se presenta, podría ser el cribado de TSH a las 2, 6 y 10 semanas de edad y/o hasta alcanzar los 1500g.

#### **SP1/d2d3-157** *Misceláneas*

#### **SÍNDROME DE AARSKOG-SCOTT: REPORTE DE 6 CASOS**

M.J. Mena Huarte, I. Mulero Collantes, C. Escribano García, A. Librán Peña, R. Cancho Candela

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

#### *Introducción:*

Descripción de las características genéticas y clínicas de los pacientes con síndrome de Aarskog-Scott de nuestro área de salud.

#### *Material y métodos:*

Análisis descriptivo, retrospectivo de los pacientes

menores de 16 años con Síndrome de Aarskog-Scott en nuestro hospital.

#### *Resultados:*

Se diagnosticaron 6 casos, 5 varones y 1 mujer. La edad media al diagnóstico fue de 6.1 años (DE 3.7). En la actualidad presentan una edad comprendida entre 15 años y 1 mes, y 18 meses. Las mutaciones halladas en el gen FDG1 han sido en cuatro pacientes c.1903 G>A (tres hermanos y una prima materna) y c.1328 G>A y c.2580 G>C en los otros dos. Todos presentaban el fenotipo característico en diferente grado, destacando hipertelorismo, raíz nasal ancha, craneosinostosis metópica y braquidactilia. La talla al diagnóstico se encontraba entre -1.06 DE y -4.06 DE, con adecuada velocidad de crecimiento hasta el momento y edad ósea acorde. Todos los varones presentan criptorquidia y el 50% de los pacientes hernia inguinal. Los 4 familiares afectos, a pesar de compartir la misma mutación, presentan diferente grado de afectación neurológica, los 4 presentan trastornos conductuales, 1 discapacidad intelectual y los otros 3 diferentes grados de afectación del lenguaje. Los otros 2 pacientes hasta el momento no presentan sintomatología neurológica.

#### *Conclusiones:*

El síndrome de Aarskog-Scott o displasia faciogenital, se produce por mutaciones en el gen FGD1, localizado en el cromosoma X, en la región p11.21. Presentan rasgos faciales característicos (hipertelorismo, puente nasal ancho, filum largo y ancho), braquidactilia y anomalías genitales (escroto en chal y criptorquidia), pudiendo asociar manifestaciones neurológicas variables. A nivel endocrinológico presentan talla baja disarmónica, con velocidad de crecimiento y factores de crecimiento normales, pero con talla final baja. El amplio espectro clínico que pueden presentar estos pacientes, dificulta su diagnóstico. De la muestra descrita, destaca que la paciente mujer presente un fenotipo marcado, así como la madre de uno de los pacientes varones, ya que al ser portadoras de la mutación suelen presentar formas atenuadas. También destaca la variabilidad en la expresividad clínica, sobre todo a nivel neurológico, en los 4 pacientes con la misma mutación.

#### **SP1/d2d3-158** *Metabolismo y Nutrición*

#### **¿LLEGANDO TARDE EN MATERIA DE OBESIDAD? ¿NO MERECE LA OBESIDAD INFANTIL UNA INTERVENCIÓN MÁS PRECOZ?**

M.A. Fuentes Castelló, A. Pascual Archilla, C. Zapata Cejas, J. Lozano González, M. Alberola Chazara, J. Pastor Rosado

Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante

**Introducción:**

La obesidad incide cada vez a edades más tempranas. Aunque la prevención es multifactorial, el pediatra de AP constituye su eje principal. Cuando ésta fracasa una demora en su remisión a A. Especializada mínima podría facilitar su tratamiento.

**Objetivos:**

Cuantificar en nuestro medio la demora media desde que un niño cumple criterios de obesidad hasta que su pediatra detecta el problema y solicita una valoración.

**Material y métodos:**

Se incluyeron aleatorizadamente 277 pacientes obesos (48% varones / 52% mujeres), de entre 1 y 15 años de edad, derivados a nuestra unidad entre 2012 y 2017. Se excluyeron 84 por ausencia de datos auxológicos que permitieran determinar el momento en que por primera vez cruzaron el p97 de IMC. Se clasificaron según Z Score de IMC en 1ª visita en: leves (+2 a +3DE), moderados (+3 a +4DE), graves (+4 a +5DE) y muy graves (>+5DE). Se calculó la demora media en años desde que el paciente superaba el p97 de IMC hasta su derivación a nosotros, así como el incremento del IMC durante ese plazo en fracciones de desviaciones estándar y por cada año de demora.

**Resultados:**

62% de las niñas presentaban obesidad leve-moderada y 28.4% grave-muy grave. En varones, 52% presentaban obesidad leve-moderada y 30.7% grave-muy grave. La demora media fue de 5.12 años para la remisión a Especializada sin diferencias entre los casos más leves y los más graves, pese a que en pacientes graves y muy graves se estimó por cada año de demora un incremento de IMC de +0.78 DE en niñas y de +1.4 DE en niños (por uno de 0,2 DE y 0,3 DE en niñas y niños en casos leves-moderados). Ver tabla adjunta.

**Conclusiones:**

A la vista de este análisis, la velocidad de engorde de nuestros obesos permite predecir su gravedad futura, la demora en la derivación es ajena a ello e impresiona de excesiva, dejando margen a que se instauren complicaciones secundarias y a que se dificulte el tratamiento. Cabría considerar instaurar

modificaciones en atención primaria que permitan intervenir más precozmente en esta grave enfermedad.

**SP1/d2d3-159 Paratiroides****HIPERPARATIROIDISMO: DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE. UN HALLAZGO POCO FRECUENTE**

B. Moral Thomas, D. Gómez Díaz, R. Molina Suárez, R. Ternero Asenjo, E. González Carrillo, J.P. González Díaz

Pediatría. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

**Introducción:**

El hiperparatiroidismo primario es una patología rara en pediatría que puede aparecer en diferentes etapas: periodo neonatal, secundario a hiperplasia del tejido paratiroideo y posteriormente, a cualquier edad secundario a adenomas.

**Caso clínico:**

Mujer de 14 años que acude a urgencias de forma recurrente por episodios recurrentes de dolor abdominal, de localización difusa, sin otra sintomatología asociada. En la exploración física presenta fascies de dolor, flexión de tronco, palidez cutánea y dolor a la palpación profunda generalizada, sin otros signos de irritación peritoneal. Puño percusión renal sin alteración.

La analítica sanguínea presenta hipercalcemia en todas las ocasiones (total 12.7 mg/dl, iónico 1.58 mg/dL), fósforo sérico bajo (1.9 mg/dl), así como niveles elevados de PTH intacta (58.8 pg/ml), con función renal normal y marcadores tumorales negativos. En ecografía abdominal se objetiva nefrocalcinosis y microlitiasis renal. Se realiza gammagrafía paratiroidea con MIBI-Tc99m, visualizándose adenoma en paratiroides inferior izquierda. Dado el contexto clínico-analítico, se somete a intervención quirúrgica, adenomectomía paratiroidea izquierda, más extirpación de adenopatía ipsilateral. El estudio histológico confirma la existencia de un adenoma paratiroideo de células principales sin características de malignidad. Evolución posterior clínica y analítica normal.

	n		Edad 1ª visita (X ± SD) (Max - Min)		IMC en 1ª visita (X ± SD) (Max - Min)		P. Abdominal en 1ª visita (X ± SD) (Max - Min)		SDS IMC en 1ª visita (X ± SD) (Max - Min)		SDS P. Abdominal (X ± SD) (Max - Min)		Demora en años hasta derivación (X ± SD) (Max - Min)		Progresión, en fracciones de SD (X ± SD) (Max - Min)		Progresión/año de demora, en fracciones de SD (X ± SD) (Max - Min)		TOTAL (n)
	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	
LEVES (2-3 SDS)	29	34	11,4 ± 2,1 (15 - 7,1)	10,9 ± 2,6 (14,6 - 7)	24,9 ± 2 (28,1 - 20)	25,1 ± 2,5 (29,6 - 21,2)	88,9 ± 8,6 (104 - 72)	86,3 ± 8 (101 - 71)	2,4 ± 0,3 (2,9 - 2)	2,5 ± 0,3 (2,9 - 2)	2,9 ± 0,5 (4 - 1,8)	2,6 ± 0,8 (4 - 0,6)	5,7 ± 3 (11,5 - 1)	4,3 ± 3,2 (13,2 - 0,7)	2,9 ± 0,5 (4 - 1,8)	0,5 ± 0,3 (1 - 0)	0,1 ± 0,1 (0,97 - 0)	0,2 ± 0,2 (0,97 - 0)	63
MODERADOS (3-4 SDS)	27	36	10,9 ± 2,5 (14,8 - 6)	10,7 ± 2,8 (15 - 5,5)	26,8 ± 2,8 (31 - 21)	27,2 ± 3,3 (32,1 - 20)	94,1 ± 12,1 (115 - 69)	89 ± 9,8 (108 - 68)	3,4 ± 0,3 (3,9 - 3)	3,5 ± 0,3 (4 - 3)	4 ± 0,7 (5,2 - 2,6)	3,2 ± 0,9 (5,5 - 1,3)	6,1 ± 2,6 (10,8 - 2)	5,1 ± 2,7 (10,9 - 1,1)	1,4 ± 0,3 (1,9 - 1)	1,5 ± 0,3 (1,9 - 1)	0,3 ± 0,2 (0,9 - 0,1)	0,4 ± 0,2 (1,1 - 0,1)	63
GRAVES (4-5 SDS)	14	17	9,1 ± 3,5 (14,1 - 3,1)	8 ± 2,3 (14 - 4,9)	27,3 ± 4,8 (34 - 20,2)	25,8 ± 3,2 (33,8 - 21,5)	91,8 ± 20,4 (123 - 61,4)	83,8 ± 8,9 (111 - 71)	4,6 ± 0,2 (4,9 - 4)	4,4 ± 0,3 (4,9 - 4)	5,4 ± 0,4 (6,9 - 0,4)	4,5 ± 1 (6,5 - 1,6)	5,8 ± 2,1 (11,1 - 1)	4,9 ± 2,6 (10,6 - 1,3)	2,6 ± 0,2 (2,9 - 2)	2,4 ± 0,3 (2,9 - 2)	0,7 ± 0,2 (0,9 - 0,2)	0,7 ± 0,5 (1,7 - 0,2)	31
MUY GRAVES (> 5 SDS)	21	15	8,2 ± 3,7 (14,4 - 1)	9,6 ± 4 (14,5 - 1,1)	30,3 ± 5,6 (42,6 - 22)	31,7 ± 6,4 (40,7 - 22,4)	94,6 ± 18,2 (130 - 61,4)	94,8 ± 17,3 (118 - 62)	6,9 ± 2,1 (12,5 - 5)	5,8 ± 0,5 (7,1 - 5,2)	7,5 ± 2,3 (13,4 - 4,3)	5 ± 1,3 (7,4 - 2,3)	5,4 ± 3,1 (11,3 - 1)	6,6 ± 3,2 (11,3 - 1)	4,9 ± 2,1 (10,5 - 3)	3,8 ± 0,5 (5,1 - 3,2)	1,6 ± 1,7 (5,7 - 0,2)	0,9 ± 0,8 (3,7 - 0,3)	36
TOTAL	91	102	10,2 ± 3,2 (15 - 1)	10,2 ± 3 (15 - 1,1)	27,1 ± 4,2 (42,6 - 20,2)	26,9 ± 4,2 (40,7 - 20)	93,2 ± 15 (161,6 - 61)	88,1 ± 10,9 (118 - 62)	4,1 ± 2 (12,5 - 2)	3,7 ± 1,2 (7,1 - 2)	5,1 ± 4,7 (45,3 - 1,8)	3,5 ± 1,3 (7,4 - 0,6)	5,8 ± 2,8 (11,5 - 1)	5 ± 3 (13,2 - 0,1)	2,1 ± 2 (10,5 - 0)	1,7 ± 1,1 (5,1 - 0)	0,6 ± 1 (5,7 - 0)	0,5 ± 0,8 (6,9 - 0)	

**Conclusiones:**

-El dolor abdominal es una rara manifestación del hiperparatiroidismo primario, que se debe sospechar en casos de dolor recurrente, siendo la hipercalcemia la alteración analítica más frecuente.

**SP1/d2d3-160 Crecimiento****SÍNDROME DE WIEDEMANN-STEINER: A PROPOSITO DE UN CASO**

J. González Morlà<sup>1</sup>, A. Miralles Puigbert<sup>1</sup>, F. López Grondona<sup>2</sup>, M. Valenzuela Palafo<sup>2</sup>, T. Vendrel Bayona<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de pediatría. Hospital de Palamós. Palamós. Girona, <sup>(2)</sup> Area de genética clínica molecular. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:**

Mutaciones en el gen KMT2A/MLL se asocian al síndrome de Wiedemann-Steiner (MIM:605130) caracterizado por aspecto facial distintivo, hipertriosis cubital, discapacidad intelectual y talla baja. Las características faciales incluyen pestañas largas, cejas gruesas y arqueadas. Se identifica por hibridación genómica comparada (Array-GCH) y no mediante cariotipo.

Presentamos el caso de una paciente con talla baja, fenotipo característico y diagnóstico molecular compatible.

**Descripción del caso:**

A los 4 años se deriva a consulta de endocrinología por talla baja y fenotipo peculiar.

Antecedentes: segunda gestación de 40 semanas de curso normal. Padres sanos no consanguíneos. Talla paterna 179 cm (+0.26DE), talla materna 156 cm (-1.35DE). Hermano de 2 años sano. Tallas bajas en rama materna.

PN 2990 gr (-0.83DE) Longitud 47 cm (-1.61 DE). Retraso global del desarrollo con seguimiento de la evolución en atención temprana y neurología. En la exploración a los 4 años: Peso 14.100 Kg (-1.12DE) Talla 93 cm (-2.36DE) IMC 16.39 (-0.33DE) Tanner 1.

Facies peculiar, con fisuras palpebrales estrechas, pestañas tupidas y hacia abajo, hiperterolismo, leve ptosis palpebral. Vello aumentado en antebrazos, piernas y región lumbosacra. Foseta pilonidal. Dedos algo cortos. Clinodactilea del 5º dedo, leve. Labios menores poco desarrollados.

Analítica: Bioquímica, marcadores de celiaquía, hormonas tiroideas y andrógenos basales normales. IGF1 121ng/ml. Edad ósea = Edad cronológica. Cariotipo 46xx.

Técnica Array -CGH .revela la presencia de una delección de aproximadamente 0.006 Mb a 11q23.3 de significado patológico .La delección 11q23.3 implica el gen KMT2A/MLL. Es una delección intragénica que afecta los exones 17 al 24 de 36 (en los dos transcritos )

**Conclusión:**

La delección 11q23.3q23.3 puede explicar las alteraciones fenotípicas del paciente.

Se recomienda el estudio con técnica de Array de los progenitores con el fin de descartar un riesgo de recurrencia de la delección parcial intragénica del gen KMT2A/MLL (11q23.3).

**SP1/d2d3-161 Metabolismo y Nutrición****DÉFICIT DE GLICEROL KINASA, A PROPOSITO DE 2 CASOS**

N. Portillo Nájera<sup>1</sup>, M. Esteban Salán<sup>2</sup>, I. Rica Echevarría<sup>3</sup>, G. Grau Bolado<sup>4</sup>, A. Rodríguez Estevez<sup>4</sup>, A. Vela de Sojo<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Barakaldo, <sup>(2)</sup>Laboratorio de Hormonas, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, <sup>(3)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Barakaldo. CIBERER. CIBERDEM, <sup>(4)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Barakaldo

**Introducción:**

La deficiencia de Glicerol Kinasa (GK) es un trastorno genético ligado al Cromosoma X debido a una mutación o delección del gen que codifica para la GK. La pérdida de actividad enzimática se caracteriza por aumento de glicerol libre en sangre y orina. Puede ser una alteración aislada o formar parte de un síndrome de delección de genes contiguos (gen de la GK, de distrofina (distrofia muscular de Duchenne) y el DAX (Hipoplasia adrenal). La deficiencia de GK aislada puede ser benigna o ser una enfermedad grave que se manifiesta en edades más tempranas y conlleva un posible riesgo vital ante infecciones o anestesia.

**Objetivo:**

Presentamos los casos clínicos de dos hermanos gemelos enviados por Hipertrigliceridemia.

**Pacientes y Métodos:**

Hermanos gemelos de 10 meses de edad que acuden a la consulta por Hipertrigliceridemia. Nacen tras embarazo espontáneo gemelar sin problemas. Parto eutócico con peso y longitud al nacimiento normales. Periodo neonatal sin problemas. Abuelo

materno con Hipertrigliceridemia severa, en tratamiento intensivo durante muchos años. Perfil lipídico: 1º gemelo: Colesterol total: 139 mg/dl; Triglicéridos (TGL): 404 mg/dl; HDLc: 45 mg/dl; LDLc: 75 mg/dl; 2º gemelo: Colesterol total: 143 mg/dl; Triglicéridos: 415 mg/dl; HDLc: 51 mg/dl; LDLc: 82 mg/dl; Ante los niveles elevados de TGL con suero con aspecto claro se sospecha un déficit de Glicerol kinasa y se amplía la analítica. Al objetivarse niveles elevados de Glicerol se realiza el estudio del gen (mediante amplificación genética).

#### Resultados:

Analítica completa: 1º gemelo: Glicerol: 30.3 mg/dl; CK: 580 U/L; Cortisol: 10.8 mcg/dl; ACTH: 15 pg/ml; 2º gemelo: Glicerol: 29.3 mg/dl; CK: 445 U/L; Cortisol: 9.2 mcg/dl; ACTH: 22 pg/ml.

Estudio genético idéntico en ambos: Estudio del gen Glicerol kinasa (región Xp21.3): Alteración DNA: c.200G>A; Alteración proteica: p.Cys67Tyr. Estudio del gen de distrofina sin alteraciones.

Actualmente tienen 4 años y 8 meses, su desarrollo es normal sin presentar ninguna intercurencia.

#### Comentarios:

Dado el riesgo de alteraciones clínicas durante la infancia ante infecciones o intervenciones, el hallazgo encontrado tiene gran trascendencia.

La posibilidad de síndrome de genes contiguos que conlleve a desarrollar crisis adrenal grave e inesperada, confiere mayor importancia al diagnóstico.

#### SP1/d2d3-162 Misceláneas

#### RAQUITISMO CONGÉNITO SEVERO EN LACTANTES

N. Uribarri Yarza, S. García Valle, N. Portillo Nájera, G. Grau Bolado, A. Vela Desojo, I. Rica Etxebarria

Hospital Universitario Cruces. Endocrinología Pediátrica. BioCruces CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo.

#### Introducción:

La deficiencia de vitamina D (DVD) es común en lactantes de piel oscura y con lactancia materna (LM) exclusiva más allá de los tres meses. La deficiencia intraútero y/o la prematuridad agravan sus consecuencias. La DVD gestacional debe considerarse en madres de piel oscura, con mínima exposición solar y/o con dietas deficitarias.

#### Objetivos:

Presentar tres casos índice de raquitismo congénito graves. Remarcar aquellas características poco frecuentes.

#### Casos:

odos los lactantes son de piel oscura y tenían una dieta restrictiva. Uno de ellos era prematuro y dos

madres visten Hiyab. Los niveles de vitamina D (VD) deficitarios se confirmaron en todos salvo en el nacido pretérmino que estaba siendo suplementado con VD por osteopatía de la prematuridad. Todas las madres presentaron valores de VD indetectables sin otras alteraciones analíticas reseñables. Las características clínicas y analíticas se muestran en la tabla 1. Los hallazgos bioquímicos fueron característicos de una DVD en todos los casos a excepción de la fosforemia elevada objetivada en el primer lactante de sólo un mes de vida. Esta discrepancia bioquímica quedaría explicada por la coexistencia de una DVD congénita severa asociada a un pseudohipoparatiroidismo funcional (situación habitual en la etapa neonatal). Radiológicamente sólo se encontró afectación ósea en el segundo y tercer caso. En este último además de los habituales signos de raquitismo se evidenciaron fracturas múltiples sin causa aparente. Las fracturas patológicas aunque raras forman parte del espectro clínico radiológico del raquitismo carencial. Estos hallazgos sin embargo obligaron a ampliar el diagnóstico diferencial en este paciente. A día de hoy, el resultado negativo del estudio molecular de otras patologías ósea (NGS displasias ósea) y nuevamente la adecuada evolución tras el tratamiento con VD avalarían el diagnóstico inicial.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas.

Clínica y antecedentes				
	CASO 1		CASO 2	CASO 3
	Caso índice	Caso secundario		
Edad diagnóstico	1 mes	34 meses	7 meses	2 meses
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino
Forma de presentación	Convulsiones y tetania INGRESO UCIP	Hermana caso 1 Asintomática	Hipocalcemia asintomática Raquitismo radiológico	Fracturas óseas Raquitismo radiológico Ingresado UCIN
Antecedentes Personales	RNT. PAG Sin interés.	RNT. PAG APLV	RNT. PAG Vómitos con introducción de alimentación complementaria	RNPT 32 sem Osteopatía (VD) DBP severa IRC. HTP. HTA. Vasculitis retiniana
Antecedentes Familiares	Sierra Leona Raza negra Madre hiperémesis gravídica		Marruecos Musulmanes	Marruecos Musulmanes Cosanguinidad
Alimentación	LM exclusiva	LM 20 meses No lácteos	LM exclusiva No alimentación complementaria	NPT/AEC/LM
Analítica inicial				
Calcio (mg/dl)	5,3	9,2	6,5	9,3
Ca iónico	2,36 mg/dl (0,59 mmol/L)	4,2 mg/dl	0,7 mmol/L	5,2 mg/dl 1,3 mmol/L
Fosfato (mg/dl)	8,3	4,5	4,1	4
Magnesio (mg/dl)	1,65	2,38	1,97	2,12
PTH (pg/ml)	116	535	528	567
25OH-VD (ng/ml)	< 4	< 7	< 7	33
1,25-VD (pg/ml)	11	28	16	179
25OHD materna (ng/dl)	< 7	-	< 7	< 7
Evolución				
Tratamiento inicio	Calcio iv Colecalciferol 2000 UI/día Rocaltrol 4 días Suplementación materna	Calcio oral Colecalciferol 1000 UI/día Suplementación materna	Calcio iv Colecalciferol 1000 UI/día Suplementación materna	NPT: Ca/P Colecalciferol 1500 UI/día Suplementación materna
Mantenimiento	VD y calcio oral	VD y calcio oral	VD y calcio oral	VD y calcio oral
Resolución	2 meses	2 meses	7 meses	6 meses

#### Comentarios:

• La DVD congénita es una situación grave que debe sospecharse especialmente en lactantes de riesgo: madres deficientes o en riesgo de deficiencia, piel oscura, prematuridad y LM exclusiva.



- El adecuado estudio del metabolismo fosfocálcico en el lactante debe incluir también el estudio materno del mismo.
- Consideramos adecuado el despistaje de DVD en el embarazo en aquellas gestantes de riesgo (piel oscura, escasa exposición solar y/o dietas restrictivas).

#### SP1/d2d3-163 *Tiroides*

### AUSENCIA DE CAPTACIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN LA GAMMAGRAFIA EN DOS RECIÉN NACIDOS HIJOS DE MADRE CON HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE

M.J. Alcázar Villar<sup>1</sup>, M.J. Rivero Martín<sup>1</sup>, E. Llorente Herrero<sup>2</sup>, R. García Rastrilla<sup>1</sup>, D. Montes Bentura<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid, <sup>(2)</sup> Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

#### Introducción:

El hipotiroidismo congénito transitorio por paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes puede ocurrir en recién nacidos (RN) hijos de madre con enfermedad tiroidea autoinmune. Representa aproximadamente un 10% de los hipotiroidismos congénitos.

Presentamos las imágenes gammagráficas y evolución de dos RN hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune, diagnosticados tras analítica realizada a las 2 semanas de vida, siendo negativo el screening para hipotiroidismo.

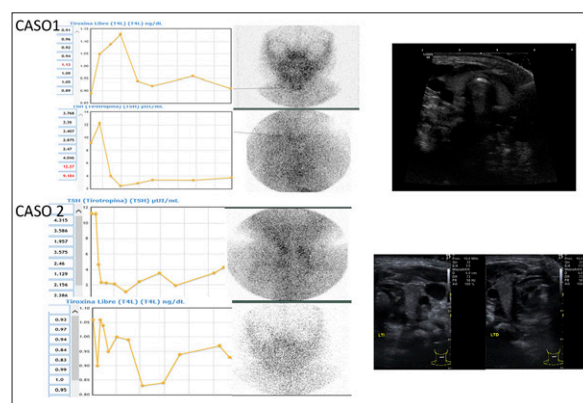
#### Caso clínico 1:

RNT, niña. PRN: 3020gr (-0.45DE). Longitud: 47.5cm (-1.16DE). P.cefálico: 34 cm (-0.17DE). Antecedente de madre con hipotiroidismo autoinmune y anticuerpos antitiroideos positivos. Función tiroidea (16 días de vida): TSH: 11,272 mcUI/ml, T4L: 1,06 ng/dl, anticuerpos antitiroideos 158 UI/ml (N: 0-9). Control analítico previo a iniciar tratamiento: TSH: 11,226 mcUI/ml, T4L: 0,9 ng/dl. Gammagrafía tiroidea: no se visualiza tejido tiroideo. Ecografía tiroidea: glándula tiroides de tamaño, morfología y localización normales. Se inicia tratamiento con levotiroxina a 3.4 mcg/kg/día (12,5 mg/día) con incremento a 4 mcg/kg/día (16 mcg) tras control al mes de vida, sin precisar modificaciones posteriores (edad actual 15 meses) (figura 1).

#### Caso clínico 2:

RNT, varón. PRN: 2825 gr (-1.27DE). Longitud: 46.5 cm (-2.15DE). P.cefálico: 34 cm (-0.45DE). Antecedente de madre con hipotiroidismo autoinmune y anticuerpos positivos. Función tiroidea (20 días de vida): TSH: 9,184 mcUI/ml, T4L: 0,89 ng/dl, T3L: 3,52 pg/ml y anticuerpos antitiroideos 10 UI/ml (N:

0-9). Control analítico previo a iniciar tratamiento: TSH: 12,27 mcUI/ml, T4L: 1,05 ng/dl y T3L: 3,58 pg/ml. Gammagrafía: escasa visualización de la glándula tiroides. Ecografía tiroidea: glándula de tamaño y morfología normales. Se inicia tratamiento con levotiroxina a dosis de 3.5 mcg/kg/día (12,5 mcg/día). Control normal a la semana de iniciar el tratamiento, y controles posteriores normales (figura 1) sin precisar modificación de la dosis. Actualmente tiene 6 meses y presenta curva ponderoestatural y desarrollo neurológico normales.



#### Comentarios:

La ausencia de captación del tiroides en la gammagrafía podría deberse al bloqueo del mismo por anticuerpos maternos.

La estabilidad y dosis menor de levotiroxina, para el control de los niveles de TSH y T4L orientaría a un hipotiroidismo transitorio.

La realización de analítica control a los hijos de madre con hipotiroidismo nos permite diagnosticar pacientes con elevación tardía de TSH que se escapan al screening neonatal.

#### SP1/d2d3-164 *Paratiroides*

### COMPLEJIDAD DEL DIAGNÓSTICO DE HIPOCALCEMIA EN EDAD PEDIÁTRICA

P. Alonso Rubio, F. Santos Rodríguez, C.J. Blázquez Gómez, B. Huidobro Fernández, B. Mayoral González, I. Riaño Galán

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

#### Introducción:

La paratohormona (PTH) juega un papel fundamental en el metabolismo fosfocálcico. El hipoparatiroidismo cursa con hipocalcemia y puede ser debido a múltiples causas. Estas patologías son raras en edad pediátrica

#### Objetivos:

Describir epidemiología, etiología y evolución de

pacientes con hipocalcemia persistente de presentación en edad pediátrica.

**Metodología:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes que presentaron hipocalcemia en edad pediátrica, seguidos en un hospital de tercer nivel. Revisión de las historias clínicas según sistema informático.

Se excluyeron hipocalcemias secundarias a CATCH-22.

**Resultados:** Se expone resumen de las características clínicas de cada uno de ellos.

#### Paciente nº1:

Varón sin antecedentes familiares de interés, hipoparatiroidismo de debut neonatal. Presenta malformaciones esqueléticas y agenesia renal izquierda. Estudio genético hasta el momento sin resultados patológicos. Tratamiento con calcio, colecalciferol, calcitriol, magnesio y sevalamer.

#### Paciente nº2:

Varón con BPEG sin recanalización. EF: Anomalías pulgares y calcificaciones cutáneas, calcidiol bajo sin otras alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. Estudio genético deleción en el exón 7 del gen GNAS, diagnosticado de pseudopseudohipoparatiroidismo. Iniciado a los 8 años tratamiento con rhGH (aprobado uso por el comité asesor de GH por BPEG) con aceptable respuesta y colecalciferol.

#### Paciente nº3:

Mujer con AP de incoordinación glutoria y broncoaspiraciones desde lactante. DPM y ponderoestatural adecuado. Detección casual hipocalcemia a los 7 años de vida. Genética: cariotipo normal, no microdeleción cromosoma 22, pendiente completar estudio. Diagnosticada de hipoparatiroidismo a estudio. Tratamiento con calcio, colecalciferol y calcitriol.

#### Paciente nº4:

Neonato mujer que ingresa en neonatología por sepsis vertical. AF: madre diagnosticada de MEN 1 e hiperparatiroidismo. EF: hendidura palatina e hipotonía. PC: Hipoglucemia, hipocalcemia y hiperfosfatemia. Tratamiento periodo neonatal: calcio IV y posteriormente oral con colecalciferol Genética: cariotipo normal, no microdeleción cromosoma 22 ni mutación MEN1. Normalización calcemia. A los 3 años: PTH y calcidiol bajos, calcio normal. Pendiente completar estudio.

En la tabla adjunta se recoge: epidemiología, AF de interés, presentación, fenotipo, anal, patología asociada, estudio genético, tratamiento y evolución.

#### Conclusiones:

Las alteraciones del metabolismo calcio, fósforo y PTH presentan etiología y evolución variables.

	Paciente nº1	Paciente nº2	Paciente nº3	Paciente nº4
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Antecedentes familiares de interés	Madre: diabetes mellitus tipo 2 e hipocucusa súbita	No	Hermano detección de PTH elevada a estudio	Madre: MEN 1. (Hiperparatiroidismo, tiroiditis autoinmune) Talla baja: 145cm (-3,2 DE) Nefrolitiasis izquierda. Hendidura palatina
Debut	Detección de hipocalcemia en estudio por ITU de repetición en el 1º año de vida	BPEG sin recanalización	Detección casual de hipocalcemia a los 7 años	Periodo neonatal: -Ingreso por sepsis clínica. -Hipoglucemia -Hipocalcemia -Hiperfosfatemia
Fenotipo y patología asociada	-Malformaciones óseas (cifosis, displasia espondilocostal) -ITU de repetición -Agenesia renal izquierda -Estenosis traqueal -Válvula aórtica bicúspide -Hipospadias -Hipoplasia escrotal -Poliglobulia	-Talla baja <3 DE -Osteopenia -Anomalías pulgares -Calcificaciones cutáneas	-Rágedas bucales, paladar ojival -Maloclusión dental. -Eftides generalizadas -Incoordinación deglutoria -Broncoaspiraciones de repetición -Otitis medias de repetición -Disminución linfocitos CD4 naïve y B memoria	-Hendidura palatina. -Boca en carpa -Retragnatia -Hipotonía neonatal
Alteraciones analíticas	Hipocalcemia. Hipocalciuria. Hiperfosfatemia PTH baja Calcidiol normal	IGF-1 baja. Metabolismo Ca/P normal. Calcitriol normal Calcidiol bajo	Hipocalcemia. Hipocalciuria. Hiperfosfatemia PTH baja Calcidiol normal	Periodo neonatal: Hipocalcemia Hiperfosfatemia leve. Déficit leve de calcidiol Seguimiento: PTH y calcidiol bajos, calcio normal, hipercalcemia
Diagnóstico	Hipoparatiroidismo	Pseudopseudohipoparatiroidismo con Osteodistrofia Hereditaria de Albright	Hipoparatiroidismo	Periodo neonatal: Hipoparatiroidismo secundario a hiperparatiroidismo materno.
Tratamiento	Calcitriol Colecalciferol y calcio Bromuro de magnesio Sevalamer	RhGH (por BPEG) Colecalciferol	Calcitriol Colecalciferol y calcio.	Periodo neonatal: Suplemento calcio IV y posteriormente oral más colecalciferol
Estudio genético	Cariotipo normal No microdeleción cromosoma 22 Estudio MLPA, array y exoma sin alteraciones detectadas	Deleción en el exón 7 del gen GNAS	Cariotipo normal No microdeleción cromosoma 22 Pendiente estudio genético	Cariotipo normal No microdeleción cromosoma 22 Análisis mutación familiar gen MEN1: negativa.
Evolución	35 años. -Peso: 68,2Kg (-0,56 DE) -Talla: 158,5 cm (-2,96 DE)	10 años -Peso: 19,6Kg (-1,82DE) -Talla: 120,8cm (-3,1DE) -DPM adecuado -Respuesta aceptable tratamiento con rhGH	9 años -Crisis convulsiva a los 7 años con hipocalcemia. -Peso: 28,3Kg (0,62DE) -Talla: 129,3cm (0,97DE) -DPM adecuado -Pendiente de completar estudio	3 años -Peso: 13,5Kg (-1,23 DE) -Talla: 92,2cm (-2,36 DE) -Normocalcemia -Seguimiento: PTH y calcidiol bajos, calcio normal, hipercalcemia

El diagnóstico etiológico resulta complejo dado que la mayor parte son enfermedades raras que pueden requerir estudio genético.

#### SP1/d2d3-165 Hipotálamo-Hipófisis

#### DIABETES INSÍPIDA CENTRAL: ¿QUE HA PASADO EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS?

R. Quiroga González<sup>1</sup>, L. Regueras Santos<sup>2</sup>, A.N. Fernández Rodríguez<sup>2</sup>, A.M. Fernández Villar<sup>2</sup>, J.P. Martínez Badás<sup>2</sup>, M. Fernández Fernández<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. León. <sup>(2)</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, León

#### Introducción:

La diabetes insípida central (DIC) se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina, secundaria a deficiencia total o parcial en la liberación de hormona antidiurética. Poliuria y polidipsia son la expresión clínica predominante. Las causas conocidas incluyen patología tumoral, enfermedades inflamatorias locales, autoinmunes o vasculares, traumática (quirúrgico/accidental), sarcoidosis, metastasis y malformaciones craneales.

#### Objetivo:

Describir características de los pacientes diagnosticados de diabetes insípida central en un hospital de tercer nivel.

**Material y métodos:**

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, revisando historias clínicas de niños diagnosticados de DIC, en los últimos 10 años. Se analizaron datos clínicos, analíticos y pruebas de imagen.

**Resultados:**

Se diagnosticaron 6 pacientes con DIC. La edad media al diagnóstico fue 6,58 años (desviación estándar 5.34). La patología que motivó la aparición de DIC es variada. 4 casos (66.67%) presentaba tumor hipofisiario. Uno (16.67%) secundario a TCE y el restante DIC idiopática. La clínica inicial fue poliuria-polidipsia en dos casos. Otro presentaba hipocrecimiento y tras anamnesis detallada asociaba clínica de diabetes insípida desde años antes.

El paciente que sufrió un TCE presentó días después del traumatismo un síndrome pierde sal seguido de clínica compatible con diabetes insípida, actualmente establecida. Los otros dos debutaron tras resección de masa tumoral.

En RNM, se hallaron masa hipofisiaria en 4 casos. En tres contamos con diagnóstico histológico: un craneofaringioma, un germinoma metastásico y un teratoma maduro. Uno de los casos, no se ha biopsiado, etiquetado como probable germinoma. El caso tras TCE presenta sección transversal traumática del tallo y en el caso de la DIC idiopática el resultado es normal.

Como tratamiento, todos reciben desmopresina (intranasal u oral) con buen control de la enfermedad. Sólo uno de los casos presentó intoxicaciones acuosas en varias ocasiones con resolución tras suspensión transitoria de la medicación.

**Conclusiones:**

-La DIC puede aparecer aislada o asociada a otros déficit hipofisarios.

-En las tumorales, puede ser la primera manifestación del propio tumor o aparecer tras la intervención quirúrgica.

O-La DIC puede anteceder en años a otros déficit hipofisarios e inicialmente las pruebas de imagen pueden ser normales por lo que es obligatorio seguimiento clínico y radiológico.

**SP1/d2d3-166 Paratiroides****FONTANELA AMPLIA CON HIPOPARATIROIDISMO NORMOCALCÉMICO. ¿PISTAS PARA UNA DISPLASIA CLEIDOCRANEAL?**

C.M. Alfaro Iznaola<sup>1</sup>, M. Echeverría Fernández<sup>1</sup>, E. Jiménez González<sup>1</sup>, M.E. Orós Milián<sup>2</sup>, A.I. Valladares Díaz<sup>3</sup>, I. Carabaño Aguado<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Rey Juan Carlos. Madrid, <sup>(2)</sup>Hospital Universitario del Tajo. Madrid, <sup>(3)</sup>Hospital General de Segovia. Segovia

**Introducción:**

En el estudio de una fontanela anterior (FA) amplia deben descartarse patologías del metabolismo fosfocálcico como el hipoparatiroidismo. Se trata de una enfermedad poco frecuente en pediatría caracterizada por hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de hormona paratiroidea (PTH).

**Caso clínico:**

Lactante de 18 meses que, durante estudio por FA amplia y fenotipo peculiar por Neuropediatría, es remitido por PTH baja (7.9pg/mL, N:10-70). Calcio y calcio iónico en límite alto de la normalidad [10.4mg/dL (N:7-10.4) y 5.05mg/dL (N:4.2-5) respectivamente] con calcio corregido, fósforo y vitamina D (vitD) normales [9.8mg/dL (N:7-10.4), 5.1mg/dL (N:4-7) y 46.18ng/mL, (N:20-50), respectivamente]. No espasmos musculares ni convulsiones. Desarrollo psicomotor adecuado. Ecografía transfontanelar normal.

Tratamiento habitual: colecalciferol oral (400UI/día).

Antecedentes familiares de interés: tía paterna con cierre fontanelar a los 8 años (origen marroquí, no estudiada).

Exploración física: Peso: 11.8 kg (p30, -0.54 DE). Talla: 81 cm (p9, -1.4 DE). IMC: 17.99 % (p70, 0.55 DE). P. cefálico: 52 cm (p>99, 2.54 DE). Talla diana: 170.75 ± 5 cm (p15, -1.05 DE). Macrocefalia. FA permeable de 8x7cm. Bossing frontal, sutura metópica abierta. Hipertelorismo. Clinodactilia 5º dedo de ambas manos. Resto normal.

Tras repetir control analítico se objetiva PTH de 5.9pg/mL con vitD elevada (56.99ng/mL), resto sin cambios. Magnesio y FA normales. Se suspenden suplementos de vitD y se amplía estudio con serie ósea (normal) y RMN cerebral (sin alteraciones significativas). No aportan muestra para estudio de orina.

Tabla 1. Analíticas seriadas del paciente

	Enero 2017	Mayo 2017	Julio 2017 (1 mes sin vit D)	Septiembre 2017 (3 meses sin vitD)	Diciembre 2017 (6 meses sin vitD)
PTH	7,9 (10-70pg/mL)	5,9 (10-70pg/mL)	11,3 (18,5-88pg/mL)	5,3 (18,5-88pg/mL)	5,9 (18,5-88pg/mL)
Calcio (8,7-10,4mg/dL)	10,4	10,5	10,3	10,6	10,2
Calcio corregido (8,7-10,4mg/dL)	9,8	9,9	9,4	10	9,8
Calcio iónico (4,2-5mg/dL)	5,05	-	5,01	-	-
Vitamina D 25-hidroxi (20-50ng/mL)	46,18	56,99	53,63	39,23	24,59
Fósforo (4-7mg/dL)	5,1	5	5,1	5,5	5
Magnesio (1,3-2,7mg/dL)	-	-	2,4	2,2	2,1

En controles posteriores impresiona de cierre fontanelar progresivo (6x5cm); persiste PTH baja con vitD en descenso sin asociar nunca hipocalcemia (ver tabla 1). Perfil corticotropo basal y tiroideo normal. Ecografía de paratiroides: no visualizadas.

Estudio genético: delección en 6p21.1 que solapa con gen RUNX2 (relación con displasia cleidocraneal). Pendiente de ampliar estudio.

#### Comentarios:

Se han descrito numerosas mutaciones en el gen RUNX2(6p21) relacionadas con alteraciones esqueléticas como la FA amplia, característica de la displasia cleidocraneal. Sin embargo, no siempre hay una correlación entre fenotipo y genotipo. En la literatura, no hay casos descritos de alteraciones en el gen RUNX2 relacionados con un hipoparatiroidismo normocalcémico ni que asocien este último con la displasia cleidocraneal.

### SP1/d2d3-167 Hipotálamo-Hipófisis RELACIÓN ENTRE EL PICO DE LH EN EL TEST DE ESTÍMULO CON ANÁLOGOS DE GnRH Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN NIÑAS EVALUADAS POR SOSPECHA DE PUBERTAD PRECOZ

C. Monterde Pedra<sup>1</sup>, J. Pérez Sánchez<sup>2</sup>, N. Cahís Vela<sup>2</sup>, J. Rivera Luján<sup>2</sup>, R. Corripio Collado<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Parc Tauli Sabadell. Hospital Universitari. Sabadell, <sup>(2)</sup> Parc Tauli. Hospital Universitari. Sabadell

#### Introducción:

La pubertad precoz (PP) se caracteriza por la activación temprana del eje hipofisario-gonadal provocando la aceleración del crecimiento y de los caracteres sexuales. Para su diagnóstico son de utilidad pruebas de estimulación de gonadotrofinas. El sobrepeso puede alterar el patrón de secreción de gonadotrofinas durante el inicio puberal por complejas interacciones hormonales pudiendo influir en el proceso diagnóstico.

#### Materiales y métodos/Objetivo:

Estudio retrospectivo de todas las pacientes estudiadas con test GnRH (Abril 2013 a Julio 2017) por sospecha de PP. Se recogen datos demográficos, antropométricos, estadio Tanner, picos de LH tras estimulación con GnRH y diagnóstico final: pubertad precoz central idiopática (PPCI) y telarquia precoz. Análisis estadístico en STATA, significación  $p < 0.05$ .

El objetivo de nuestro estudio es analizar la relación entre el IMC y el pico de LH durante el test de estimulación de GnRH en una población de niñas estudiadas por sospecha de PP.

#### Resultados:

Hemos analizado los datos de 79 pacientes mujeres con una edad media de 6 años y 6 meses (1 año y 4 meses a 8 años y 9 meses), todas ellas en estadios Tanner 2 y 3. De ellas, 45 diagnosticadas de telarquia: 33 con normopeso ( $IMC < 1SD$ ), 8 con sobrepeso ( $IMC 1-2SD$ ) y 4 con obesidad ( $IMC > 2SD$ ) y 34 diagnosticadas de PPCI: 25 con normopeso, 6 con sobrepeso y 3 con obesidad. El pico de LH entre las diagnosticadas de telarquia fue de:  $4.2 \pm 1.4$  SD en normopeso,  $4.2 \pm 1.9$  SD en sobrepeso y  $1.4 \pm 1.1$  SD IU/L en obesas ( $p < 0.05$ ); y entre las diagnosticadas de PPCI de  $13.9 \pm 8.8$  SD en normopeso,  $15.5 \pm 11.4$  SD en sobrepeso y de  $9.5 \pm 3.6$  SD en obesas ( $p$  no significativa).

#### Conclusiones:

El pico de LH tras la estimulación con GnRH es inferior en las niñas obesas con el diagnóstico inicial de telarquia. Esto podría llevar a infradiagnosticar niñas obesas que estén iniciando una PP. Un estudio con una muestra mayor y con seguimiento evolutivo de la PP de éstas pacientes podría ayudar a evaluar la necesidad de ajustar el punto de corte del pico de LH en el diagnóstico de la PPCI.

### SP1/d2d3-168 Metabolismo y Nutrición TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN NUESTRO ENTORNO. FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA

G. Cirera Santanach<sup>1</sup>, N Gallego Mingo<sup>1</sup>, C Armero Bujaldón<sup>1</sup>, R Segovia Orti<sup>1</sup>, D Hervas Masip<sup>2</sup>, L Valiña Amado<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitari Son Espases, Palma, <sup>(2)</sup> Hospital Comarcal Inca, Inca

#### Introducción:

La vitamina D es esencial para la absorción del calcio en el intestino. Su deficiencia se asocia con raquitismo en niños y cada vez toma más importancia por sus implicaciones extraesqueléticas: mayor riesgo de infecciones, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, asma y ciertas enfermedades neurológicas. Aunque distintas sociedades han elaborado sus recomendaciones, se desconoce cuáles son las dosis óptimas de tratamiento para corregir la deficiencia.

#### Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo del tratamiento (administración de colecalciferol o no, dosis según déficit) que han recibido los pacientes de nuestro entorno con déficit de vitamina D ( $< 20ng/ml$ ) y el seguimiento posterior realizado durante el año 2017. Análisis multivariante para determinar los factores de respuesta.



**Resultados:**

De 301 niños con déficit de vitamina D, 180 (59.8%) recibieron tratamiento. La mediana de dosis de vitamina D recibida fue 607UI (IQR:600UI). La dosis recibida según el déficit de vitamina D ha sido: 4 y 9ng/dl: 833 UI/día (IQR 1400); 10 y 14ng/dl: 600 UI/día (IQR 600); 15 y 19ng/dl: 802,44 UI/día (IQR 600). Los niños sin patología de base recibieron una dosis estadísticamente inferior que aquellos con patología crónica (600UI versus 800UI; Chi2 4.8 ,p <0.05), siendo los individuos con fibrosis quística y con diabetes mellitus los que recibieron mayores dosis. Se realizó un análisis multivariante para determinar los factores asociados a una mayor respuesta. Los niveles postratamiento estaban asociados a: la dosis recibida, la menor edad y la ausencia de patología digestiva. El modelo explicaba el 61% de la respuesta observada (p<0.001).

**Conclusiones:**

- 1) Las dosis administradas han sido independientes del grado de déficit de vitamina D (los más severos no reciben más dosis) y/o del peso del paciente (los obesos han recibido menor dosis respecto la media).
- 2) Las dosis administradas para el tratamiento han sido muy dispares (400-25.000UI/día).
- 3) Muchos pacientes, a pesar de presentar un déficit de vitamina D, no han recibido tratamiento.
- 4) Los niños con patología crónica recibieron dosis superiores a los que no presentaban patología.
- 5) La respuesta al tratamiento se asoció a la ausencia de patología digestiva, a una menor edad y a la dosis recibida

**SP1/d2d3-169 Metabolismo y Nutrición**  
**CAMBIOS EN EL ESTATUS DE VITAMINA D EN**  
**PACIENTES OBESOS INCLUIDOS EN UN PRO-**  
**GRAMA COMBINADO PARA PERDER PESO**

T. Durá Travé, F. Gallinas Victoriano, D.M. Peña-fiel Freire, C. Andrés Sesma, S. Berrade Zubiri, M. Chueca Guindalain

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

**Introducción:**

La hipovitaminosis D se ha asociado con la obesidad, habiendo sido considerada como un factor de riesgo metabólico y/o cardiovascular. En esta asociación podrían intervenir tanto factores ambientales como metabólicos; y existe controversia acerca de la biodisponibilidad funcional de la vitamina D en estos pacientes y la oportunidad de su tratamiento.

**Objetivos/Material y Métodos:**

El objetivo del presente trabajo consiste en analizar los cambios de la prevalencia de hipovitaminosis D en un grupo de pacientes obesos incluidos en un programa combinado para perder peso.

Estudio longitudinal clínico y analítico (calcio, fósforo, 25-OH-D y PTH) en 109 pacientes caucásicos con obesidad (53 niños y 56 niñas), entre 9.1 y 13,9 años de edad, incluidos durante 12 meses en un programa combinado para perder peso (dieta, estilo de vida y actividad física). Se compara con un grupo control (118 niños y 132 niñas), entre 8,1 y 13,9 años de edad, con una situación normal. Ningún paciente había recibido suplementos de vitamina D y/o calcio. La hipovitaminosis D se ha definido según los criterios de la US Endocrine Society.

**Resultados:**

La prevalencia de hipovitaminosis D era mayor (p<0,05) en los obesos (deficiencia: 33,9% e insuficiencia: 39,4%) respecto al grupo control (deficiencia: 14% e insuficiencia: 44%). Existía una correlación positiva (p<0,05) entre 25-OH-D e índice de masa grasa. Durante el estudio, el 38.5% (n=32) de los obesos disminuyeron su peso corporal/índice de masa grasa. Al término del seguimiento, la prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes sin pérdida ponderal (deficiencia: 38,1% e insuficiencia: 42,9%) era mayor (p<0,05) que la de aquellos que perdieron peso (deficiencia: 45,3% e insuficiencia: 45,7%).

**Conclusiones:**

La relación entre la hipovitaminosis D y la obesidad, especialmente con el índice de masa grasa, está bien establecida. El aumento en estos pacientes del peso corporal y/o masa grasa incrementa la hipovitaminosis D; mientras que la disminución del peso corporal y/o masa grasa no es suficiente para reducir la hipovitaminosis D; siendo, por tanto, conveniente su tratamiento con vitamina D oral.

**SP1/d2d3-170 Metabolismo y Nutrición**  
**e-SALUD EN EL CONTROL DEL CRECIMIENTO Y**  
**ESTADO NUTRICIONAL DURANTE LA INFANCIA:**  
**¿SUEÑO O REALIDAD?**

A. Arriba Muñoz<sup>1</sup>, I. Martínez Ruiz<sup>2</sup>, A. Giménez Garulo<sup>2</sup>, G. García García<sup>2</sup>, F. González García<sup>3</sup>, JI. Labarta Aizpún<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza,  
<sup>(2)</sup>Escuela Ingeniería. Zaragoza, España, <sup>(3)</sup>eHWin  
 New Technologies. Zaragoza. España

**Introducción:**

El control del crecimiento y estado nutricional supone un objetivo fundamental de las políticas sanitarias, siendo necesaria una mayor implicación de las familias. E-Salud comprende el conjunto de tecnologías de la información y comunicación (TIC) que se utilizan en el entorno sanitario para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diferentes patologías.

**Material y Métodos:**

Se ha realizado un estudio del uso de la app growin desde su salida al mercado en junio 2017 a diciembre 2017. Se han evaluado el total de usuarios activos, sexo, datos al nacimiento (edad gestacional, peso, longitud), datos parentales (talla padre, madre y genética), número de medidas introducidas para cada parámetro y posibles tratamientos concomitantes. Por último, se ha estudiado el país/región desde el que se ha realizado la descarga.

**Resultados:**

Growin permite incorporar medidas de peso, talla, IMC y perímetro abdominal desde el nacimiento a los 18 años. Proporcionar consejos médicos personalizados para cada medida introducida, para fomentar hábitos saludables y tratar de adelantarse al desarrollo de eventualidades como el sobrepeso/obesidad, mediante el estudio de tendencias. Desde junio-diciembre 2017 el número de usuarios activos fue de 2490(56%varones). Los datos descriptivos de los usuarios se pueden observar en la tabla-1. Son niños nacidos en su mayoría a término y adecuados para la edad gestacional. Han introducido una media de  $3.5 \pm 4.4$  pesos y  $3.2 \pm 3.8$  tallas, siendo menores las mediciones de perímetro abdominal ( $1.15 \pm 0.7$ ). El 7% precisan tratamiento con corticoides orales, 6% corticoides inhalados y 3% metilfenidato. El 75% de descargas han sido desde España, 20% Sudamérica (México, Argentina, Colombia, Ecuador, Chile) y 5% desde otros países (USA, Portugal, Alemania). En España, el 65% de las descargas se han realizado en Aragón, 20% Madrid, 10% en Cataluña y el 5% en otras Comunidades.

**Tabla 1. Datos descriptivos de los usuarios (N=2490).**

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad gestacional (semanas)	38,8	2,4	25	42
Peso RN (kg)	3,2	0,6	0,5	4,6
Longitud RN (cm)	49,1	4,2	25,1	53,5
Talla padre (cm)	177,4	20,6	156	213,5
Talla madre (cm)	164,6	13,8	147	190
Talla genética (cm)	171,8	17,9	139	194,6
Número pesos introducidos	3,5	4,4	1	21
Número tallas introducidas	3,2	3,8	1	19
Número PA introducidos	1,15	0,7	0	10

RN: recién nacidos PA: perímetro abdominal

**Conclusiones:**

Growin es la primera app basada en estudios longitudinales de crecimiento y desarrollo con modelos de predicción. Ha sido muy bien aceptada en esos primeros meses de implantación y supone una herramienta útil en el control del crecimiento y estado nutricional. El uso de apps basadas en la evidencia científica puede ayudar al seguimiento del crecimiento y prevención y diagnóstico precoz de enfermedades como el sobrepeso/obesidad gracias al estudio de tendencias.

**SP1/d2d3-171 Suprarrenales****MACROGENITOSOMÍA Y PUBARQUIA EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE NEUROBLASTOMA: SALTAN LAS ALARMAS**

M. Aiguabella Font<sup>1</sup>, A. Fàbregas Martori<sup>2</sup>, M. Clemente León<sup>2</sup>, A. Campos Martorell<sup>2</sup>, D. Yeste Fernández<sup>2</sup>, L. Gros Subías<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>(2)</sup> Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

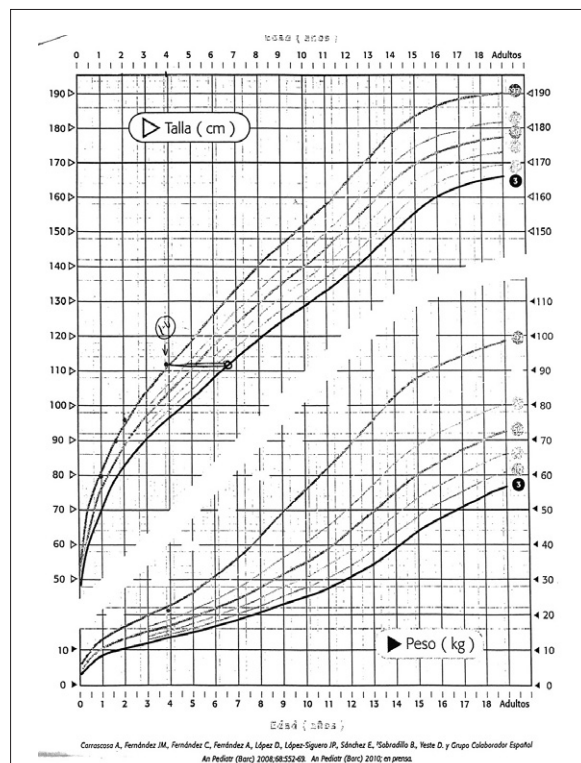
**Introducción:**

las comorbilidades endocrinológicas en los pacientes supervivientes de cáncer pediátrico constituyen las más frecuentes en este grupo de pacientes. Por otro lado, sabemos que algunos tumores pueden manifestarse con pubertad precoz, feminización o virilización, por lo que siempre forman parte del diagnóstico diferencial especialmente en casos de PP y en algunos casos de hiperandrogenismo.

**Caso clínico:**

Paciente de 3 años 11 meses en seguimiento por Oncología por antecedente de Neuroblastoma suprarrenal diagnosticado a los 3 años 4 meses. Tratado con quimioterapia, cirugía, radioterapia y auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Embarazo controlado, de curso normal. Ecografías prenatales con feto GEG. Parto a las 40SG, PN: 3815 g (P85, +1'04 DS). LN: 52'5 cm (P89, +1'27 DS). Hijo de padres procedentes de Marruecos, sanos, no consanguíneos. Hermanos de 16, 12 y 1 años, sanos.



Remitido por macrogenisotomía y pubarquia. EF: talla 112'5 cm,  $p > 97 + 2'25$  DS. VC en P50 + 0DS. Pene engrosado, 6 cm de longitud desde la base, 6'5 cm de diámetro. P2-3. Testes 2 mL. EO avanzada (6'5 años). Dentro del diagnóstico diferencial inicial se incluyó la presencia de un tumor virilizante.

Exámenes complementarios: ecografía abdominal y testicular con resultado normal. Disponía de RMN abdominal y torácica en Julio de 2017 sin signos de recidiva tumoral. Analítica urgente: LH < 0'12 U/L, FSH 1'14 U/L, testosterona 49'72 ng/dL (VN 7-25'91), estradiol y cortisol basal normales. Marcadores tumorales (B-HCG, alfa-fetoproteína, fosfopiruvato-hidratasa y catecolaminas en orina) negativos. Andrógenos basales con 17-OH-progesterona > 20 ng/mL. Ante la sospecha de HSC se inició tratamiento con hidrocortisona 3.5 mg cada 8 horas (12.4 mg/m<sup>2</sup>/día) y se solicitó estudio genético identificándose una mutación grave y otra leve, cuya combinación en heterocigosis se relaciona con fenotipo virilizante simple.

#### Conclusiones:

la hiperplasia suprarrenal congénita constituye la principal causa de hiperandrogenismo prenatal. En el niño prepúber, deben considerarse la hiperplasia suprarrenal congénita, la resistencia a los glucocorticoides, los tumores suprarrenales y sobre todo la pubarquia precoz idiopática. La forma virilizante simple sin pérdida salina tiene una prevalencia de 1/40.000 RN. Se caracteriza por una pseudopubertad precoz que se manifiesta con VC y maduración ósea aceleradas.

#### SP1/d2d3-172 Crecimiento

#### ESTUDIO DE UN GRUPO DE NIÑOS PEG. SEGUIMIENTO DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

C. Freijo Martín<sup>1</sup>, L. Bertholt Zuber<sup>1</sup>, K. Alkadi Fernandez<sup>1</sup>, P. Muñoz Cacho<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, <sup>(2)</sup> Unidad de docencia. Servicio Cantabro de Salud

Los niños PEG son aquellos que se desvían al nacer en peso y/o talla > 2SD con relación a su edad de gestación. Requieren atención especial durante los primeros años de vida para valorar si son capaces de incorporarse a las curvas de crecimiento espontáneamente ó precisaran tratamientos especiales.

#### Objetivo:

comparar un grupo de 22 niños PEG (R) que recuperaron espontáneamente con otro grupo 18 (NR) no recuperador, valorando su evolución a lo largo de los 4 primeros años.

#### Material y métodos:

estudio retrospectivo de niños PEG que recuperaron (DS < 2.5) a los 4 años y los que no recuperaron (DS > 2.5), se comparó sexo, la SD de peso y talla al nacer, al 1- 2-4 años, edad de la madre, talla de la madre, presencia de patología materna y diagnóstico

#### Resultados:

comparando ambos grupos, la edad materna R 32,64± 3,9 y NR 32,06±5,5, la talla materna para R 156.74±5.3 y NR 153.3±5.3, en cuanto al sexo el 63% R varones versus 37% NR mientras que los NR 61.5% mujeres versus R 38,5%, etiología desconocida era el 64 % R/36% NR mientras que la patología placentaria 66.7% NR/33.3 % R, el crecimiento con relación al peso y talla hasta los 4 años en SD (tabla 1) observando una evolución positiva a los 4 años en los R y negativa en los NR.

SD peso nacimiento. R/NR	SD talla nacimiento. R/NR	SD peso 12 meses R/NR	SD talla 12 meses R/NR	SD peso 2 años R/NR	SD talla 2 años R/NR	SD peso 4 años R/NR	SD talla 4 años R/NR
-1.78±0.6	-2.44±0.6	-1.98±0.6	2.22±0.8	-1.9±0.5	-2.34±0.6	-1.42±0.3	-1.99±0.3
-2.11±0.7	-2.76±0.7	-2.49±0.6	3.16±0.8	-2.56±0.5	-3.42±0.6	-2.24±0.4	-3.33±0.5

Tabla 1.

El diagnóstico fue PEG talla R /NR fue 72% versus 27.8%, PEG peso 60% versus 40% y PEG talla y peso 35.3% versus 64.7%.

#### Conclusiones:

Los niños PEG que nacen de madres con talla baja, con patología placentaria y con talla > -2.5 SD no serán capaces de recuperar y por tanto requerirán seguimiento y tratamiento con GH para evolucionar de forma satisfactoria.

#### SP1/d2d3-173 Metabolismo y Nutrición

#### HIPERCOLESTEROLEMIA GRAVE POR LIPOPROTEÍNA X EN PACIENTE CON COLESTASIS

J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, E. Medina Benitez, S. Belda Hofheinz, M.M. Martínez López, J. Sánchez del Pozo

Hospital 12 de Octubre. Madrid

#### Introducción:

En las enfermedades colestáticas es frecuente la elevación de las cifras de colesterol sanguíneo. Esto es debido a que en la colestasis aumenta la formación de Lipoproteína X (Lp-X). Esta lipoproteína puede ser confundida con el colesterol-LDL porque ambas comparten la misma densidad. A diferencia de las LDL, la Lp-X no tiene Apo-B100 y la mayoría del colesterol que transporta no está esterificado. El hecho de no contener Apo-B100, hace que sea mucho menos aterogénica que el colesterol-LDL.





#### Caso Clínico:

Lactante de 4 meses remitido a nuestro hospital por cuadro de ictericia persistente desde el nacimiento. Ante la sospecha de atresia de vías biliares extrahepáticas, se realizó una portoenterostomía de Kasai, que no consiguió revertir la colestasis. A los 2 años y 8 meses dejó de tomar durante 1 mes la medicación para la colestasis. Tras esto presentó elevación progresiva del colesterol hasta 1458 mg/dl (previamente mantenía valores entre 200-350 mg/dl) y disminución del colesterol-HDL (15 mg/dl). El estudio bioquímico y de resonancia magnética de las lipoproteínas, demostró que el 88% del aparente colesterol-LDL, correspondía a colesterol asociado a Lp(x). A los 2 años 10 meses, aparecieron xantomas cutáneos, se realizó una plasmaféresis, que consiguió un descenso del colesterol total a 263 mg/dl. Se realizaron otras 2 plasmaféresis por colesterolemias >1000 mg/dl hasta los 3 años y 4 meses cuando fue trasplantado. Tras el trasplante hepático mantiene cifras de colesterol alrededor de 250 mg/dl.

#### Conclusiones:

Ante la presencia de valores elevados de colesterol-LDL en las hepatopatías colestáticas, se debe investigar la presencia de Lp(x). Si bien esta lipoproteína podría tener efectos antiaterogénicos, cuando sus niveles son muy elevados y se deposita en piel, no puede descartarse la formación de placas de ateroma, por lo que la mayoría de autores recomiendan tratamientos para su disminución. Esta lipoproteína no se aclara a través del receptor de LDL, por lo que ni las estatinas ni los anticuerpos

monoclonales anti-PCSK9 están indicados. Nuestro caso y los pocos casos descritos de hipercolesterolemia grave por Lp(x) se resolvieron tras el trasplante hepático.

#### SP1/d2d3-174 *Misceláneas*

#### DIABETES INSÍPIDA CENTRAL (DIC) FAMILIAR POR NUEVA MUTACIÓN EN HETEROCIGOSIS EN EL GEN DE LA ARGININA VASOPRESINA

M. Ortega Navaridas<sup>1</sup>, J. Pozo Román<sup>2</sup>, R. Girón Del Río<sup>1</sup>, MT. Muñoz Calvo<sup>2</sup>, J. Argente Oliver<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

#### Introducción:

La DIC es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1/25.000 y con menos del 10% de formas familiares. Estas formas familiares están causadas por mutaciones de herencia, habitualmente, autosómica dominante, en AVP-NP11 (20p13), que condicionan un daño progresivo de las neuronas hipotálamicas productoras de arginina-vasopresina (ADH), con una disminución/ausencia de la secreción de ADH que suele manifestarse entre los 3-6 años de edad.

#### Objetivo:

Presentar una familia con DIC con una mutación en AVP-NP11 no descrita y que afecta, al menos, a dos generaciones.

#### Caso clínico:

Niña de 19 meses, con antecedentes de astrocitoma pilocítico del vermis cerebeloso, con resección completa, remitida por poliuria-polidipsia de 2 semanas de evolución. Como antecedentes familiares de interés, la madre, una tía materna, un primo de la madre, la abuela y la bisabuela maternas referían historia de poliuria-polidipsia desde la infancia. La exploración física de la niña fue normal, con peso y talla normales. El test de restricción hídrica mostró un patrón compatible con DIC parcial y respuesta positiva a desmopresina. La RM no mostró alteraciones en el área selar o hipotálamica, ni ausencia de la señal normal de la neurohipófisis. El resto de hormonas hipofisarias fueron normales. El estudio de la madre confirmó, también, el diagnóstico de DIC. La secuenciación del gen AVP evidenció, en la paciente y en su madre, la presencia de una mutación puntual en el exón 2 en heterocigosis en AVP-NP11: c314G>C (p.Cys105.Ser).

#### Comentario:

La mutación c314G>C (p.Cys105.Ser) se describe por primera vez y debe considerarse una variante



de significado clínico incierto; no obstante, afecta a un aminoácido altamente conservado y el análisis in silico sugiere que se trata probablemente de un cambio patogénico. La cosegregación familiar y el hecho de que, en la posición 105 de la proteína, se hayan descritos dos cambios patogénicos (cisteína por arginina y tirosina, respectivamente) responsables de DIC familiar, es muy sugerente de que esta mutación, heredada con un patrón autosómico dominante, es responsable de la DIC que padece la paciente.

#### SP1/d2d3-175 *Misceláneas*

#### TALLA BAJA PATOLÓGICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DEL RAQUITISMO HIPOSFATÉMICO EN LA INFANCIA

E.R. Jiménez Fernández, G. Benítez Moscoso, M. Torres Rico, B. Jiménez Crespo, M. Díaz Suárez, M. Mier Palacios

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

El raquitismo hipofosfatémico (RH) es una alteración de la homeostasis del fósforo que se caracteriza por afectación de la mineralización esquelética, hiperfosfaturia y hipofosfatemia.

Los genes implicados y el modelo de herencia de estos síndromes pueden ser diversos, siendo el mejor caracterizado el RH dominante ligado al cromosoma X, resultante de mutaciones inactivantes en el gen PHEX. Aun así en este subgrupo existe variabilidad clínica y evolutiva.

#### Caso Clínico:

Paciente de 7 años derivada desde Atención Primaria por talla baja (104.1 cm,  $p < 1$ , -3,53 DS). AP: Sin antecedentes perinatales de interés. AF: madre fenotipo peculiar (frente amplia, mesomielia), resto sin interés. Exploración inicial normal, no dismorfias. Hemograma, cariotipo y gen SHOX normales. IGF1 e IGF-BP3 normales. Celiaquía negativo. Bioquímica con perfil tiroideo, hepático y férrico normal, excepto fósforo 2.7 mg/dl (3.4-6.2mg/dl). Edad osea 4 años y medio. Para continuar estudio se solicitó test GH de ejercicio, que fue patológico, y test de hipoglucemia, normal. A los 9 años, talla 114,5 cm ( $p < 1$ , -3,3 DS) y VC 4,9 cm/año. En un control analítico se evidencia: FA 680 U/L, 25-OH-vitD 16 ng/ml, PTH 66,02 pg/ml (9-54) y fósforo 2,8 mg/dl, fosfaturia 65.5 mg/dl y reabsorción tubular de fósforo 91% (inadecuado para la fosforemia). Se solicita mapa óseo donde se observan líneas radiodensas paralelas en la columna dorsolumbar con paradas de crecimiento secundario, compatible con raquitismo. Se inicia tratamiento a dosis altas con vitamina D 2 meses y posteriormente de mantenimiento 4 meses. Sin normalización del fósforo sérico. Se solicita estudio genético: portadora heterocigótica de

exón 18 gen PHEX. Por lo que se añade tratamiento con fósforo y calcio. Mala cumplidora de tratamiento. Actualmente, 11 años y 7 meses, talla 127,2 cm ( $p < 1$ , -3.48DS).

A partir de los resultados de la paciente, se realizó estudio genético a los familiares, diagnosticando a la madre de la paciente.

#### Conclusiones:

Los síndromes hipofosfatémicos hereditarios son muy poco frecuentes. El diagnóstico se realiza mediante analítica y genética principalmente. Ante la presencia de enfermedad debemos realizar control y tratamiento estricto, así como vigilancia de la descendencia, para realizar un abordaje precoz.

#### SP1/d2d3-176 *Misceláneas*

#### PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO 1A: A PROPOSITO DE UN CASO

E. Puerto Carranza<sup>1</sup>, M.P. Ruiz-Cuevas García<sup>1</sup>, E. Heras Martín<sup>1</sup>, A. López Bermejo<sup>1</sup>, A. Suárez Berrio<sup>2</sup>, E. Moreno Villamil<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona,

<sup>(2)</sup> Hospital Santa Caterina. Girona

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es un trastorno hereditario caracterizado por la falta de respuesta a la acción de la PTH en los órganos diana (riñón y hueso). Presenta hipocalcemia, hiperfosfatemia y parathormona (PTH) plasmática elevada con función renal normal. El PHP tipo 1a asocia fenotipo osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) y posible resistencia a otras hormonas (TSH, LHRH, GHRH).

#### Caso clínico:

Niña de 3 años, sin antecedentes destacables, derivada por presentar nódulos subcutáneos en la rodilla. A la exploración destaca cara redonda, cuello corto, y braquidactilia de manos y pies. Peso: 19 kg (+1,97SD), talla 99 cm (-0,03SD) e IMC 19,59 kg/m<sup>2</sup> (+2,39SD). Analítica sanguínea: Ca 8,5 mg/dl, P 6,4 mg/dl, FA 352 U/L y PTH 182 pg/ml. TSH 9,04 mU/L, T4L 0,97 ng/dl.

Ante el fenotipo compatible con OHA y la analítica descrita, se sospecha PHP tipo 1a con resistencia a hormonas tiroideas, que se confirma genéticamente con el hallazgo de una mutación en heterocigosis en el exón 7 del gen GNAS. Estudio familiar normal. Se inicia tratamiento con Levotiroxina y Calcitriol normalizándose los parámetros analíticos, a excepción de PTH, que disminuye progresivamente. Durante el seguimiento se descartan calcificaciones cerebrales o en otras localizaciones. Actualmente mantiene un buen control analítico y asocia obesidad (IMC 28,98 kg/m<sup>2</sup> (+2,28SD)) y talla baja (150,5 cm (-2SD)).

**Conclusiones:**

Es importante conocer el fenotipo OHA para poder realizar un diagnóstico temprano de PHP, iniciar el tratamiento adecuado y seguir las resistencias hormonales asociadas.

**SP1/d2d3-177 Tiroides****RESISTENCIA HEREDITARIA A HORMONAS TIROIDEAS SIMILAR A ALTERACIONES EN RECEPTOR DEL GEN THRB**

De la Cámara Moraño<sup>1</sup>, L. Lozano Camacho<sup>2</sup>, A. López Mármo<sup>3</sup>, A. Ariza Jiménez<sup>2</sup>, C Pérez García<sup>2</sup>, R. Cañete Estrada<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Reina Sofía. Pediatría. Córdoba, <sup>(2)</sup> Hospital Reina Sofía. Córdoba, <sup>(3)</sup> Centro de Salud, La Carlota. Córdoba, <sup>(4)</sup> Facultad de Medicina Universidad de Córdoba. Córdoba

Niña de 11 años de edad con síntomas de hipertiroidismo de 4 años de evolución, con difícil control. Presenta taquicardia, dificultades de aprendizaje, nerviosismo, insomnio, molestias digestivas y adelgazamiento, hallazgo inconstante de bocio en diferentes exploraciones.

Antecedentes Personales: Embarazo, parto a término y periodo neonatal normales, Peso nacimiento 3900 g. Varicela 2 meses. Asma del lactante, otitis y reflujo gastroesofágico.

Antecedentes Familiares: se desconocían alteraciones tiroideas en familiares al diagnóstico.

Exploración:

11 años y 2 meses

Peso: 31.7 kg (p13, -1.17 DE). Talla: 143.8 cm (p28, -0.59 DE). IMC: 15.33% (p13, -1.16 DE) Tanner 2. Taquicardia 120 latidos/minuto. Bocio difuso grado 2. Estado ansioso.

Pruebas Complementarias:

-Perfil tiroideo TSH 2.65 mU/L (N 0.35-5.50), T4L 2 ng/dL (N 0.86-1.40), T3L 6.10 pg/mL (N 3.30-4.80) Tratada solo con betabloqueantes.

-Autoinmunidad negativo anticuerpos antitiroideos, receptor de TSH y transglutaminasa

-Gammagrafía tiroidea morfología y captación del trazador normales

-Ecografía de Tiroides: aumentado de tamaño, principalmente a expensas de lóbulo tiroideo derecho, sin nódulos ni alteraciones de vascularización.

-Estudio genético secuenciación gen THRB: se descartan mutaciones.

- Se realizó además resonancia craneal, análisis de parathormona, insulina, alfafetoproteína, gonadotropina coriónica, perfiles lipídico y hepático con resultado normal.

-Perfil tiroideo familiar: elevación T3L, T4L con TSH normal en padre y hermano que refieren en interrogatorio dirigido síntomas leves (dificultad atención,

sudoración manos) Abuela paterna diagnosticada 2017 de hipertiroidismo a los 71 años, tratada con radioyodo con mal resultado, perfil hormonal similar.

**Evolución y curso clínico:**

Permanecen síntomas de hipertiroidismo y valores moderadamente altos de T3L y T4L con TSH normal o elevada. Ha recibido tratamiento con tiamazol, retirado por empeoramiento clínico. El tratamiento con betabloqueantes y ansiolíticos fue insuficiente. Mejora con ácido triyodotiroacético.

**Conclusiones:**

Compatible con Resistencia Hormonas Tiroideas Non TR-RTH, con bocio, síntomas de hipertiroidismo, palpitaciones y alteración comportamiento.

Perfil tiroideo del caso índice, y familiares de 3 generaciones sugiere herencia dominante.

15% casos similares descritos no presentan mutaciones en receptor.

Destaca variable afectación intrafamiliar y sintomatología importante de la paciente que requiere tratamiento específico.

Interesante asociación con trastornos del aprendizaje.

La frecuente normalidad en valores de TSH puede dificultar el diagnóstico.

**SP1/d2d3-178 Crecimiento****TALLA BAJA FAMILIAR Y LA IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO**

L. Bosch i Ara<sup>1</sup>, A. Sousa Martins<sup>2</sup>, M. Dattani<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, <sup>(2)</sup>Departamento de Endocrinología Pediátrica, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres

**Introducción:**

El déficit congénito de hormona de crecimiento aislado (DCGH) es un trastorno poco frecuente (incidencia 1:4,000-10,000 nacimientos) que en la mayoría de los casos es esporádico pero hasta un 30% puede ser de causa genética (predominantemente mutaciones en los genes GH1 y GHRHR). Según el patrón de herencia se describen 4 formas: IA y IB (autosómica recesiva), II (autosómica dominante) y III (recesiva ligada a X).

**Caso clínico:**

Paciente varón, caucásico, remitido a los 8 meses a Consultas Externas de Endocrinología Pediátrica por talla baja. Gestación normoevolutiva con peso y talla al nacer acorde para edad. A los pocos meses de vida se evidencia crecimiento enlentecido: a los 8 meses talla En la visita inicial de nuestro caso, destaca marcada hipotonía con hipoplasia medifacial y frente aombada. Ante la sospecha de posible déficit de GH se solicitan niveles de IGF-1

y IGFBP3 que son bajos (resto de hormonas pituitarias normales) y se realiza test de glucagón que lo confirma. Hallazgo de adenohipófisis hipoplásica en RM cerebral. Dado los antecedentes familiares, se realiza test genético que revela mutación tipo splicing en GH1 (misma que el padre) catalogándose de DCGH II. Se inicia tratamiento con GH de forma precoz (a los 10 meses) presentando excelente respuesta tanto a nivel de talla, tono muscular y neurocognición. Se efectúa seguimiento periódico para descartar otros déficits hormonales asociados a este tipo de mutación.

#### *Discusión:*

Destacar la importancia del diagnóstico genético en pacientes con DCGH y talla baja severa pues en caso de confirmarse requerirán tratamiento con GH de por vida. Muy importante el seguimiento a largo plazo para descartar otros déficits hormonales (sobre todo ACTH y TSH, más raramente gonadotropinas) que pueden aparecer posteriormente y recordar que tras años de tratamiento con GH al retestar en edad de transición puede aparecer de forma temporal una respuesta positiva al test de estímulo.

#### **SP1/d2d3-179 Hipotálamo-Hipófisis**

#### **LESIONES EXPANSIVAS DE LA HIPOFISIS DE CRECIMIENTO LENTO; UN DIAGNOSTICO NO SIEMPRE FACIL**

*G. Benítez Moscoso, B. Jiménez Crespo, M. Torres Rico, M. Torres Rico, M. Díaz Suárez, M. Mier Palacios*

*Hospital Juan Ramon Jiménez. Huelva*

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) constituye un diagnóstico frecuente en endocrinología pediátrica. Lesiones hipofisarias expansivas de crecimiento lento pueden simular patrones de RCCD. Hay que estar alerta ante crecimientos enlentecidos aunque la talla inicial sea normal

Presentamos dos pacientes con talla límite en los que inicialmente el retraso puberal hizo orientar hacia RCCD

#### *Caso 1:*

Varón 13.5 años remitido por retraso puberal. TD: 171cms (p18). Exploración: talla 148 cms (p5), testes 4cc. Estudio inicial: bioquímica, hemograma, tiroides, IGF1 normales. Edad ósea 2 años retrasada. Perfil gonadal prepúber. Se orientó como RCCD con VC y progresión puberal inicialmente normal. Con 15 años presenta detención puberal (testes 6cc) y descenso marcado de crecimiento (1.5 cms/a). La RMN craneal mostró lesión focal supraselar de 22mm sugestivo de craneofaringioma. Ejes hormonales normales salvo perfil gonadal

aplanado. Neurocirugía solicitó control de imagen en 3 meses pero por aumento de la lesión, se decidió cirugía. Actualmente déficits postquirúrgicos en tratamiento.

#### *Caso 2:*

Varón 13 años derivado por crecimiento lento de 1 año. TD: 172 (p23). Exploración: talla 144.5 (p4,-1.8ds), prepuberal. Estudio inicial: hemograma, bioquímica, tiroides e IGF1 normal. Edad ósea retrasada 2 años. Perfil gonadal prepúber. Se orientó como RCCD. En seguimiento, crecimiento muy enlentecido (2 cms/a). La RMN selar mostró lesión quística con epicentro selar de 15 mm con extensión supraselar comprimiendo parcialmente neurohipófisis y tallo hipofisario compatible con quiste de Rathke. Neurocirugía decidió actitud expectante por difícil abordaje quirúrgico y seguimiento radiológico. Evolutivamente presenta hipotiroidismo e inicia levotiroxina. Por no inicio puberal comienza testosterona con mejoría del crecimiento. Talla final 165 cms (p3). Eje somatotrofo, adrenal y ADH normales.

#### *Discusión:*

6-12% de tumores cerebrales pediátricos son lesiones selares. Craneofaringioma y quiste de Rathke son lesiones benignas desde el punto de vista histológico aunque pueden ser localmente agresivos. Cuando ocasionan compresión es de elección cirugía siendo frecuente el hipopituitarismo posttratamiento. Tratar con GH en el craneofaringioma es controvertido por el riesgo de recidiva tumoral asociado a GH.

#### *Conclusiones:*

-La auxología es parte prioritaria del seguimiento del retraso de crecimiento y/o puberal.

-Un crecimiento enlentecido mantenido obliga a pruebas de imagen.

#### **SP1/d2d3-180 Hipotálamo-Hipófisis**

#### **FORMAS DIFERENTES DE PRESENTACION CLINICA Y ETIOLOGÍA DEL PANHIPOPITUITARISMO CONGÉNITO EN RELACIÓN CON TRES CASOS**

*L. Regueras Santos, R. Quiroga González, C. Menéndez Arias, C. Ocaña, R. Benavent Torres, A.N. Fernández Rodríguez*

*Complejo Asistencial Universitario de León. León*

#### *Introducción:*

El hipopituitarismo congénito es una alteración muy poco frecuente. El objetivo del trabajo es describir las características clínicas al diagnóstico y la etiopatogénicas de tres casos de hipopituitarismo congénito diagnosticados en nuestro hospital.

**Caso clínico 1:**

Mujer que en periodo neonatal presentó ictericia no en rango de fototerapia e hipoglucemia las primeras 24 horas. A los 2 meses ingresa por persistencia de la ictericia, asociando hipocolia. A la exploración se objetiva ictericia marcada, sin dismorfias. En analítica sanguínea hiperbilirrubinemia con predominio de directa, patrón de colestasis e hipoglucemia. En analítica hormonal en hipoglucemia se objetiva disminución de niveles de hormona de crecimiento, corticotropina y cortisol, con función tiroidea normal. En RMN hipofisaria neurohipófisis ectópica y adenohipófisis laminar con ausencia de tallo hipofisario. Se instaura tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y hormona de crecimiento, con mejoría de las hipoglucemias y de la colestasis.

**Caso clínico 2:**

Mujer que precisó ingreso en el periodo neonatal por convulsión en el contexto de hipoglucemia. Reingresa al mes de vida por rechazo de tomas e hipoactividad con hipoglucemia. En la exploración física no dismorfias. Extracción de analítica en hipoglucemia con perfil hepatorenal e iones normales con cortisol, T4 libre y hormona de crecimiento compatible con panhipopituitarismo, en RMN cerebral se observa masa en región hipofisaria. Se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina.

**Caso clínico 3:**

Varón que al nacimiento presenta polidactilia, micropene, hipospadias e hipotonía leve, ingresado en el periodo neonatal por convulsiones. Reingresa al mes de vida por hipoglucemias sintomáticas y se realiza estudio hormonal en hipoglucemia compatible con déficits hormonales hipofisarios. En RMN cerebral ausencia de glándula y tallo hipofisario con hipodesarrollo de la silla turca, neurohipófisis ectópica. Se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina e hidrocortisona, posteriormente con hormona de crecimiento.

**Comentarios:**

La hipoglucemia neonatal persistente se relaciona de forma frecuente con el hipopituitarismo congénito, siendo inusual la asociación con colestasis como en nuestro caso 1. Sin embargo la asociación de ambas es muy sugestiva de patología endocrínica, a nivel hipofisario o adrenal. La realización de la RMN cerebral es fundamental para llegar al diagnóstico etiológico del panhipopituitarismo.

**SP1/d2d3-181 Paratiroides****BRAQUIDACTILIA COMO CLAVE DIAGNÓSTICA**

López Barrrena, B. Sagastizabal Cardelús, A. Ventura Correas, A. Alcaraz Romero

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

**Introducción:**

La braquidactilia es un hallazgo que se puede encontrar con frecuencia en la población general, sin embargo, cuando está asociada a un fenotipo peculiar con facies redonda, sobrepeso y calcificaciones subcutáneas es muy sugestivo de fenotipo de Osteodistrofia de Albright.

**Caso clínico:**

Niña de 8 años y 8 meses remitida para valoración de pubertad desde Consultas de Nefrología donde la siguen por insuficiencia renal crónica tipo II.

Antecedentes familiares desconocidos por adopción internacional. Antecedentes personales: enfermedad renal estable sin tratamiento.

A la exploración física edad cronológica 8 años y 8 meses con peso de 30 kg (p44, DS -0.17), talla 129 cm (p28, -0.61DS), IMC 18.03 Kg/m<sup>2</sup>(0,13DS). Facies tosca, pabellones auriculares grandes y alados. Braquidactilia. TANNER II (P2, A1, S2).

Edad ósea de 10 años y 6 meses (G&P) con acortamiento de tercero a quinto metacarpiano. Analítica de sangre con niveles de calcio, fósforo y PTH normales. Resto de hormonas en valores normales. Cariotipo 46 XX. Estudio genético con mutación en heterocigosis p.ile103Thr (c.308T>C) en el gen GNAS.

**Conclusiones:**

El fenotipo de Osteodistrofia de Albright es característico de los pseudohipoparatiroidismos IA (PHPIa), IC (PHPIc) y pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP). Pertenecen a un grupo de entidades raras que se diferencian en función del fenotipo, alteraciones analíticas y genética. El PHPIa y el PPHP



comparten mutación en el gen GNAS que presenta imprinting genómico. Cuando la mutación se hereda de la madre asocian resistencia hormonal con variada morbilidad, sin embargo si el origen es paterno manifiestan el fenotipo sin otras alteraciones analíticas, como ocurre en el caso descrito. La clínica, las alteraciones analíticas y el estudio genético son fundamentales para llegar al diagnóstico. Así mismo es importante realizar un diagnóstico precoz e iniciar un seguimiento estrecho para prevenir las morbilidades que puedan surgir.

#### SP1/d2d3-182 Tiroides

#### REVISION HIPERTIROIDISMO, ¿TODO HIPERTIROIDISMO ES UN GRAVES-BASEDOW?

M. Carmona Ruiz, E. Fernández Hernández

I. Hispalense de Pediatría. Sevilla

Presentamos una revisión de niños diagnosticados de hipertiroidismo desde 01/01/2016 al 31/12/2016 en una consulta de Endocrinología Pediátrica en la que se controlan más de 4500 pacientes al año.

Recogimos las variables demográficas y clínicas habituales, el motivo de consulta, las pruebas de imagen y tratamiento realizadas, el tiempo hasta conseguir estado eutiroideo y el diagnóstico final.

Un total de cinco casos fueron diagnosticados de Hipertiroidismo, (4 mujeres y 1 varón), en rango de edad desde los 8 a 13 años. Tres de ellos presentaban AF de patología tiroidea y ninguno presentaba AP de interés. El motivo de consulta en los 5 casos fue "una tumoración cervical, siendo el síntoma más frecuente la inquietud y en uno de los casos un síndrome diarreico". En todos los casos se objetivó bocio grado II-III, y en una de ellas taquicardia leve, (100-120lpm). El estudio hormonal tiroideo mostraba una TSH suprimida, T3 y T4 elevadas en todos los casos, en cuatro de ellos los anticuerpos Anti TPO, Anti TG y anti TSI positivos, la paciente diagnosticada de adenoma tóxico sólo presentaba elevados los anti TSI.

En los cinco pacientes se realizó ecografía con diagnóstico ecográfico de tiroiditis en 4 de ellos y en uno de bocio multinodular. En tres pacientes se dispone de gammagrafía. El diagnóstico final fue de Enfermedad de Graves-Basedow en cuatro de ellos y en uno de Adenoma tóxico hiperfuncionante. Todos recibieron tratamiento con metimazol con normalización de las hormonas tiroideas y de la TSH en un rango de 4-6 semanas. En la paciente diagnosticada de adenoma tóxico fue necesaria una hemitiroidectomía más istmectomía.

El hipertiroidismo es raro en la infancia, siendo la causa más frecuente del mismo una Enfermedad

de Graves-Basedow como ocurre en nuestra serie (excepción hecha del caso de adenoma tóxico). El tratamiento más empleado es el metimazol, que generalmente es bien tolerado y con pocos efectos secundarios. En nuestra casuística, hasta el momento actual, no se han reportado efectos adversos, encontrándose cuatro pacientes todavía en tratamiento. La paciente del adenoma tóxico, se encuentra eutiroidea y en tratamiento sustitutivo.

#### SP1/d2d3-183 Gónadas

#### PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

L. Garzón Lorenzo<sup>1</sup>, MM. Martínez López<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>1</sup>, L. Puente Ubierna<sup>2</sup>, E. Ruiz García<sup>2</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>1</sup>

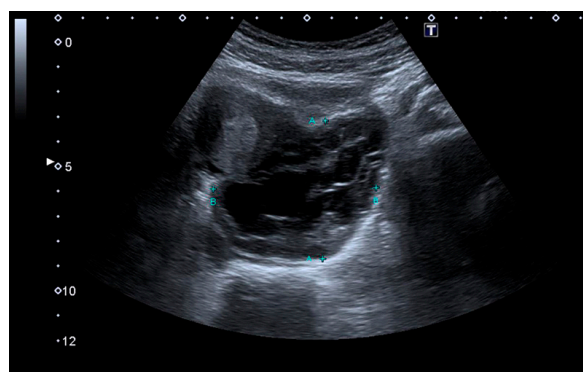
<sup>(1)</sup> Endocrinología pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid, <sup>(2)</sup> Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Infanta Elena

#### Introducción:

La pubertad precoz es una entidad predominantemente femenina y tiene un origen central en el 98% de los casos. La pubertad periférica puede tener un origen ovárico, adrenal o exógeno, siendo la causa más frecuente el quiste ovárico. Dentro de las causas tumorales la más frecuente es el tumor de células de la granulosa y de la teca. Es importante realizar una anamnesis y exploración minuciosa para valorar la necesidad de pruebas complementarias para el diagnóstico etiológico apropiado de la pubertad precoz.

#### Resumen del caso:

Niña de 8 años y 6 meses sin antecedentes de interés, remitida por sangrado vaginal y aceleración de la velocidad de crecimiento. Refiere aparición de telarquia y adrenarquia desde los 8 años y 2 meses. A la exploración presenta una talla 157 cm (+4.4 DE) y peso 65 kg (+5.3 DE), T2P2Ab, sin manchas cutáneas. Se realiza un test de Leuporelina cuyo resultado es compatible con una pubertad precoz periférica (FSH y LH < 0.3 mU/ml a los 0 y 180'; estradiol basal 66 pg/ml y a las 24 horas 97 pg/ml), una edad ósea (adelantada 3 años) y una ecografía



y RMN abdominal en la que se evidencia una masa ovárica multiquística de 5x6.5 cm en la localización del anejo izquierdo. Se realiza extirpación laparoscópica y la anatomía patológica revela un tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares.

#### Conclusiones:

El tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares es muy raro durante la infancia. Se encuentra asociado con el síndrome de Peutz-Jeghers en un tercio de las ocasiones, siendo en estos casos siempre benigno, multifocal y bilateral aunque puede asociarse a otros tumores ginecológicos malignos. En los casos restantes suele ser unilateral y de mayor tamaño y tiene un comportamiento benigno. Puede recidivar hasta en un 15% de los casos incluso de forma tardía. En nuestra paciente se realizó estudio genético (gen STK11) para descartar este síndrome, estudio de extensión con RM abdominal tras la cirugía y, dadas las características benignas aunque recidivantes del tumor, se decidió no realizar tratamiento adyuvante pero si una vigilancia estrecha y prolongada por la probabilidad de recidiva.

#### SP1/d2d3-184 Genética

##### SÍNDROMES EMERGENTES POCO CONOCIDOS: MICRODUPLICACIÓN 22q11.2

A.N. Fernández Rodríguez<sup>1</sup>, L. Regueras Santos<sup>1</sup>, R. Quiroga González<sup>1</sup>, J.P. Martínez Badas<sup>1</sup>, M. Angeles Mor<sup>2</sup>, F. Santos Simarro<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Complejo Asistencial Universitario de León. León

<sup>(2)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ, Madrid y CIBERER. ISCIII. Madrid

#### Introducción:

El síndrome de microduplicación 22q11.2 descrito recientemente, se considera un síndrome en espejo o complementario de la microdelección 22q11.2. Comprende un amplio espectro de anomalías, no del todo conocidas, con una presentación variable y similitudes respecto a la microdelección, incluyendo cardiopatías, anomalías urogenitales, insuficiencia velofaríngea, problemas leves de aprendizaje o pudiendo ser completamente asintomático. El tratamiento se centra, sobre todo, en los síntomas pudiendo requerir valoración quirúrgica de las alteraciones cardíacas.

#### Caso clínico:

Niña de 2 años derivada a consulta de Endocrinología Pediátrica por sospecha de síndrome de Turner debido a fenotipo peculiar. No presenta antecedentes familiares de interés, como antecedentes personales: ingresada en Neonatología al nacimiento por laringomalacia mixta, siendo diagnosticada de sín-

drome de apnea-hipopnea del sueño (apneas obstructivas y centrales) con oxigenoterapia domiciliar hasta los 14 meses y seguida en consulta de Neonatología hasta los 12 meses, reflujo gastroesofágico leve tratado con ranitidina y domperidona. En la exploración física se objetiva frente amplia y abombada, hendidura palpebral caída, epicantus, hipertelorismo, orejas de implantación baja, raíz nasal plana, retrognatía, boca de pez, frenillo lingual corto, paladar ojival y manos pequeñas con dedos cortos y anchos. Presenta desarrollo psicomotor normal con dificultades en el lenguaje, pero con adecuada comprensión. Realizado cariotipo previamente con resultado normal (46XX). Se solicitan ecografías cardíaca y abdominal, ambas normales, y se deriva a consultas de Cirugía Pediátrica para valoración de frenillo lingual. Se deriva a consulta de dismorfología de hospital de referencia y en estudio genético dirigido presenta microduplicación 22q11.2

#### Comentarios:

Actualmente, gracias al desarrollo de especialidades como la genética, estamos asistiendo a la caracterización de nuevos síndromes hasta ahora probablemente infradiagnosticados. Dichos síndromes pueden confundirse con otros y ser de difícil diagnóstico para personal no especializado. Todo ello hace que debamos conocerlos en la medida de lo posible, así como sus manifestaciones concretas.

#### SP1/d2d3-185 Misceláneas

##### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DÉFICIT DE VITAMINA D

N. Gallego Mingo<sup>1</sup>, G. Cirera Santanach<sup>1</sup>, D. Hervás Masip<sup>2</sup>, C. Armero Bujaldón<sup>1</sup>, R. Segovia Orti<sup>1</sup>, M. Caimari Jaume<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitari Son Espases. Palma, <sup>(2)</sup>Hospital Comarcal de Inca. Inca

#### Introducción:

El déficit de vitamina D está cobrando relevancia por su prevalencia y sus implicaciones extraesqueléticas, pudiendo jugar un papel clave en la fisiopatología de múltiples enfermedades. El objetivo del estudio fue establecer asociaciones entre este déficit y grupos de riesgo.

#### Material y métodos:

Estudio retrospectivo de 301 niños con déficit de vitamina D (< 20 ng/ml) en 2017. Se analizó si existía asociación de los niveles con las variables: edad, sexo, etnia, estacionalidad, IMC, estadíos de Tanner y patología concomitante. Significación estadística en p<0.05.

#### Resultados:

La mediana de edad fue: 10.9 (IQR: 6.8) años. Se encontró una asociación estadísticamente signifi-

ficativa ( $p=0.012$ ) en cuanto a la edad por sexo, siendo los niños deficitarios a una edad menor que las niñas (8.9 años vs 10 años). Se pudo obtener la etnia en un 98% de los casos (191 caucásicos, 32 hispanos, 15 negra, 22 asiáticos y 35 árabes). Los niños de etnia árabe fueron deficitarios a una edad menor que los caucásicos ( $-2.64$  años,  $p=0.031$ ) y los hispanos ( $-3.84$ ,  $p=0.013$ ). Se observó una asociación entre la gravedad del déficit con la edad, la fibrosis quística, un mayor IMC y la etnia árabe ( $R^2 p<0.001$ ). Encontramos una distribución estacional del déficit de vitamina D: invierno (38.5%), primavera (29.9%), verano (11.6%) y otoño (20%). No hubo asociación estadísticamente significativa con ninguna de las demás variables del estudio.

#### Discusión:

Estos resultados podrían ser útiles para definir los grupos de riesgo a los que realizar despistaje de hipovitaminosis D. Además de los factores de riesgo ya conocidos, como la estacionalidad y la etnia de piel más oscura, encontramos mayor déficit a una edad menor en el sexo masculino y en etnia árabe e hispana. Esto podría estar en relación a una aparición precoz del déficit por mayores requerimientos de vitamina D en estos subgrupos. Son necesarios más estudios para conocer las repercusiones a largo plazo que puede tener el déficit de vitamina D en diferentes patologías y estos grupos de riesgo.

#### SP1/d2d3-186 Crecimiento

#### EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO EN VARÓN CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA NO CLÁSICA TRATADA

M.E. Orós Milián<sup>1</sup>, A.J. Pérez Díaz<sup>2</sup>, C. García-Vao Bel<sup>2</sup>, EM. Lancho Monreal<sup>2</sup>, CM. Hinojosa Mateo<sup>2</sup>, CM. Alfaro Iznaola<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Pediatría. Hospital Universitario del Tajo. Madrid,

<sup>(2)</sup> Hospital Universitario del Tajo. Madrid, <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad frecuente en endocrinología pediátrica que se hereda de forma autosómica recesiva.

Consiste en un fallo en la esteroidogénesis debido hasta en el 90-95% a un déficit de 21-hidroxilasa (21OH) con disminución de la síntesis de mineralocorticoides y cortisol y aumento de andrógenos.

La forma no clásica de HSC es una deficiencia enzimática parcial que únicamente supone una sobreproducción de andrógenos.

#### Caso clínico:

Varón de 8 años y 7 meses con pubarquia precoz desde los 6 años, olor apocrino y acné, sin antecedentes personales ni familiares de endocrinopatía.

A pesar de presentar al nacimiento talla en percentil (p) 40 para edad gestacional, durante la primera infancia su crecimiento es lineal ascendente con tendencia a mantenerse en percentiles altos (p89-90) hasta su primera visita en consulta (ver gráfica): Peso: 34.4 kg (p62, 0.33 DE), Talla: 140.6 cm (p89, 1.24 DE) para una talla diana:  $173.65 \pm 5$  cm (p28, -0.59 DE).

Además: Tanner 1 con pubarquia 3 y axilarquia 2. Tensión arterial normal.

Se solicitó analítica: 17-hidroxiprogesterona: 30.60 ng/ml (0.1-1.6) con andrógenos normales. Ecografía y Resonancia magnética abdominal normal.

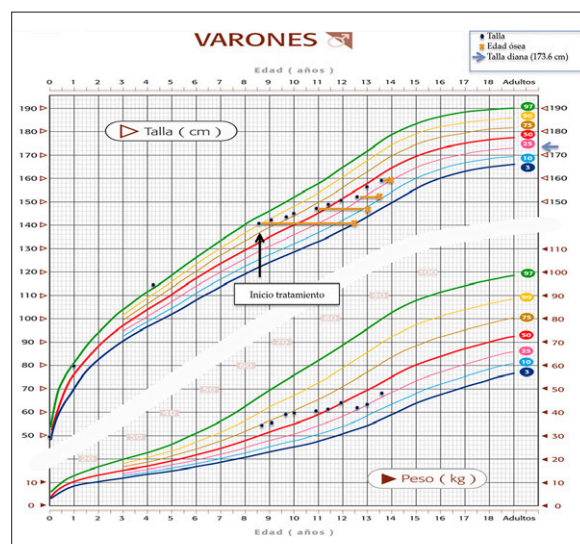
Presentaba edad ósea adelantada: 12 años y 6 meses (Greulich and Pyle, G&P).

Se realiza estudio genético: cambio en homocigosis de G por T en el exón 7 que se corresponde a la mutación Val281Leu.

Con estos resultados se inició tratamiento con hidrocortisona a 8.6 mg/m<sup>2</sup>/día y seguimiento en consulta.

Nuestro paciente ha mantenido tratamiento en dosis 8.6-12 mg/m<sup>2</sup>/día con lo que ha disminuido la velocidad de crecimiento permitiéndole situarse en carriles de su talla diana con pronóstico de talla actual: Bayley-Pinneau (BP):  $173.5 \pm 5$  cm, siendo el previo:  $169.8 \pm 5$  cm (BP). En última visita, a los 13 años 7 meses: ha iniciado pubertad, Tanner 3 y la edad ósea es acorde: 13.8-14 años (G&P).

No ha manifestado efectos secundarios a corticoterapia.



#### Comentarios:

A pesar de tratarse de una mutación considerada leve en homocigosis, con déficit enzimático parcial, la clínica del paciente y las posibles implicaciones en su crecimiento nos llevaron a iniciar tratamiento lo cual ha permitido mejorar su talla.

### SP1/d2d3-187 *Crecimiento* **SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND. A PRO- PÓSITO DE UN CASO**

S. Berrade Zubiri, M. Chueca Guindulain, C. Andrés Sesma, A. Sola Mateos, E. Aznal Sainz, MA. Ramos Arroyo

*Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. Navarra*

#### *Introducción:*

El síndrome de Shwachman-Diamond es una enfermedad rara, caracterizada por la asociación de insuficiencia pancreática, neutropenia persistente y baja talla severa. Se hereda de forma autosómica recesiva, y es debida a alteraciones en el gen SBDS del Cromosoma 7.

#### *Caso clínico:*

Niña de 15 meses remitida para estudio de baja talla severa.

Antecedentes familiares sin interés. TMF: 165.5 cm. Embarazo normal. Antropometría neonatal: peso 3190 gr. Longitud 48.5 cm, PC: 34 cm.

Desarrollo psicomotor normal. Alimentación adecuada, con deterioro progresivo de las curvas de talla y peso.

En el estudio realizado hasta el momento (incluyendo analítica y serie ósea) sólo destaca una ligera hipertransaminemia.

Examen físico: Peso: 7.2 (sds-2.2) Talla: 67.8 cm (sds-3.7). Fenotipo: facies normal, orejas despegadas (implantación normal), cuello corto y estrecho, tórax en campana y abdomen globuloso. Piel normal, salvo discreta hiperpigmentación en nudillos. Resto de exploración normal.

Se solicita nueva analítica (hemograma, bioquímica general, función suprarrenal, ácidos orgánicos, cariotipo...), y se constata la persistencia de hipertransaminemia, con neutropenia e hipovitaminosis D (que ya presentaba en analíticas previas). Ante la sospecha de síndrome de Shwachman-Diamond, se determina el nivel de elastasa pancreática en heces, que es indetectable y confirma la insuficiencia pancreática.

Estudio genético: heterocigota compuesta para las mutaciones c.183\_184delTAinsCT (heredada vía materna) y c.258+2T>C (mutación de novo presente en alelo paterno)

#### *Comentarios:*

- La talla baja es un rasgo muy común en las llamadas enfermedades raras. En ocasiones, se presenta como el primer motivo de consulta y preocupa-

ción de los padres y supone un reto diagnóstico en las consultas de Endocrinología pediátrica.

- Ante una situación de baja talla severa, se recalca la importancia de realizar una exhaustiva historia clínica y revisar los exámenes complementarios previos que puedan orientar a una etiología concreta.

### SP1/d2d3-188 *Gónadas*

### **EDEMA DE GENITALES Y SÍNDROME DE HIPER- ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN GRAN PRETÉRMI- NO**

A. Ochotorena Elicegui<sup>1</sup>, M. Prados Ruiz de Almirón<sup>2</sup>, A. Oliver Olid<sup>2</sup>, J.L. León Falconi<sup>2</sup>, V. Alzina de Aguilar<sup>2</sup>, M.C. Azcona San Julián<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Pediatría. Pamplona, <sup>(2)</sup>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

#### *Introducción:*

el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una afectación poco frecuente, descrita en pacientes pretérmino de menos de 30 semanas de gestación. Son escasos los casos descritos en la literatura. La inmadurez o pérdida de feed-back del eje gonadal o mutaciones de los receptores de la hormona foliculo-estimulante (FSH), podrían explicar su mecanismo de producción. Presentamos el caso clínico de un neonato de 26 semanas afecto de dicho síndrome.

#### *Resumen del caso:*

recién nacida de 26 semanas de edad gestacional con extremado bajo peso al nacimiento (460 gramos) que nace por cesárea urgente por preeclampsia materna grave, con pérdida de bienestar fetal. Al nacimiento presenta un Apgar de 4/6. Preciso ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales hasta los 3 meses de vida, donde se mantuvo hemodinámicamente estable, presentando patologías inherentes a la prematuridad como displasia broncopulmonar leve, enterocolitis necrotizante grado I y una hemorragia cerebral grado IV. A los dos meses de vida comenzó a observarse edema en zona genital que incluye clítoris, labios mayores y menores, extendiéndose a parte superior de piernas e hipogastrio. Se realizó ecografía abdominal que descartó patología vasculo-linfática. El control analítico de función renal, hepática, ionograma, y estudio de proteínas fue normal. Se realizó estudio hormonal que mostró aumento de estradiol (232 pg/mL), LH (14 UI/L) y FSH (25,2 UI/L) y niveles normales de 17-OH-progesterona. Tras estos hallazgos se realizó una ecografía ginecológica que mostró útero de tamaño y morfología normal (20x10x10mm), ovario derecho sin hallazgos patológicos y un quiste simple de 18mm en ovario izquierdo. Ante los resultados obtenidos y sospechando un síndrome



de hiperestimulación ovárica, se mantuvo actitud expectante. Al alta el edema había disminuido quedando limitado a la zona genital. Ha sido valorada mensualmente observándose una disminución progresiva del edema.

#### Conclusiones:

el SHO se caracteriza por un signo patognomónico que es el edema. Los quistes ováricos están presentes en la mayor parte de los casos publicados en la literatura. Es conveniente identificar esta entidad para evitar confusiones diagnósticas y realización de estudios innecesarios, así como conocer que no precisa tratamiento.

#### SP1/d2d3-189 *Misceláneas*

#### DETERMINACIONES HORMONALES EN NEONATOS CON HIPOGLUCEMIA

R. Segovia Ortí, C. Armero Bujaldon, J. Robles Bauzá, G. Cirera Santanach, N. Gallego Mingo, M. Cai-mari Jaume

Hospital Son Espases. Palma de Mallorca. Baleares

La hipoglucemia es un hallazgo frecuente en el neonato, supone un reto tanto para neonatólogos, por su definición o por cuándo considerar "susceptible de estudio"; como para endocrinólogos, en la interpretación de resultados.

Nuestro hospital realizó el año pasado, un protocolo para definir cuándo extraer analítica a los neonatos con hipoglucemias recurrentes y un escalado de analíticas según sospecha etiológica, tratando de evitar la excesiva extracción de sangre que supone el estudio completo de hipoglucemia.

Con la realización del protocolo se planteó:

-¿A partir de qué valor de glucemia capilar extraer muestra venosa? ¿Se cumple esa correlación de 1:1,11 entre glucosa capilar y plasmática, descrita en la bibliografía?

-Dentro de la amplia variabilidad de los valores de normalidad de cortisol en neonatos, ¿qué ascenso considerar normal en hipoglucemia?

-¿Cómo interpretar cuando en varias determinaciones a un mismo paciente, hay insulinas suprimidas y >2mcU/ml?

Se presenta en la tabla adjunta los diferentes estudios realizados con glucosa capilar <50mg/dl (32 estudios realizados a 13 pacientes).

Podemos llegar a las siguientes conclusiones:

-En nuestra muestra, no existe correlación entre glucemia capilar y plasmática, probablemente por tamaño muestral insuficiente ( $r=0.322$ ,  $p=0.08$ ).

-La correlación apreciada es opuesta a la referida anteriormente, siendo superiores las glucemias capilares, probablemente por la imprecisión del glucómetro o retraso en la extracción analítica.

-La mediana de cortisol en hipoglucemia es 6,10mcg/dl, pero se han obtenido valores de hasta 0,80mcg/dl en hipoglucemia. En 2 pacientes con cortisolos <5mcg/dl se practicó test de ACTH (dosis 250 mcg/m<sup>2</sup>) alcanzando picos de 12,5 y 14,4mcg/dl.

-La mediana de insulina en hipoglucemia es 2,65mcU/ml, pero existe una variabilidad intrapaciente de hasta 8mcU/ml.

-De los 13 pacientes estudiados, el 80% ha dejado de presentar hipoglucemias con el paso del tiempo, con o sin diversos ensayos terapéuticos con hidrocortisona o diazóxido, al alcanzar una media de edad gestacional corregida de 38 semanas.

	n	mediana	Rango
Edad gestacional (semanas)	13	33	25 - 40
Peso al nacer (gramos)	13	1300	865 - 3740
Glucemia capilar (mg/dl)	32	36,5	15 - 48
Glucemia plasma (mg/dl)	32	38,5	25 - 62
OH butirato (mmol/l)	19	0,074	0,02 - 0,30
Insulina (mcU/ml)	30	2,65	0,20 - 123,20
Péptido C (ng/ml)	18	1,97	0,92 - 8,11
Cortisol (mcg/dl)	17	6,10	0,80 - 14,5
ACTH (pg/ml)	6	46,40	11,30 - 57,40
H. crecimiento (ng/ml)	4	21,15	5,59 - 27,20
A grasos libres (mmol/l)	23	0,22	0,07 - 0,65

Tras este análisis nos planteamos las siguientes cuestiones y objetivos:

-¿Cuándo hacer el test de ACTH al obtener cortisolos bajos en hipoglucemia?

-Continuar la recogida de datos para poder definir puntos de corte.

#### SP1/d2d3-190 *Hipotálamo-Hipófisis*

#### ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DEL LEVETIRACETAM Y LA RETIRADA DE DESMOPRESINA EN LA DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

C. García Pérez, A. Quiroga De Castro, E. Diaz-Cano Carmona, S. García Spencer, A. Pareja Bosch, E. García-García

Hospital Universitario Virgen Del Rocio. Sevilla

#### Introducción:

En la literatura hay casos de fármacos antiepilépticos que producen hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética como efecto adverso. También hay descritos pacientes con diagnóstico de diabetes insípida, que tras la introducción de un antiepiléptico, en su caso de lamotrigina, presentan menor requerimiento de desmopresina.

**Presentación del caso:**

Exponemos el caso de una paciente que debutó a los 3 años con un craneofaringioma que fue resecado parcialmente y tratado con terapia intraquística de interferón. A los 6 años de edad, requirió nueva intervención por recrecimiento de la tumoración; presentando posteriormente un déficit hipofisario postquirúrgico múltiple, incluyendo déficit de hormona antidiurética (diabetes insípida central) y déficit del sentido de la sed (adipsia).

Fue un gran desafío conseguir controles medianamente aceptables de natremia. Se pautó desmopresina, control exhaustivo de la ingesta hídrica y de la diuresis. A pesar de ello, los rangos del sodio en sangre oscilaban entre 125-181 mEq/l. Tras el mal control de la natremia, se decidió administrar de forma coadyuvante la hidroclorotiazida.

A los 7 meses de la intervención quirúrgica, presentó una crisis comicial sin asociación a la natremia, por lo que neurocirugía le prescribió levetiracetam. Desde el uso de dicho fármaco, se consiguió una normalización de la diuresis, que permitió la retirada completa del tratamiento con desmopresina.

**Discusión y conclusiones:**

En el caso presentado el levetiracetam con su acción antidiurética no ha producido un efecto adverso sino beneficioso. Planteamos así, una posibilidad terapéutica alternativa en pacientes diabetes insípida y adipsia con difícil control de la natremia.

**SP1/d2d3-191 Suprarrenales****CORRELACIÓN ENTRE GENÉTICA Y FENOTIPO EN LAS FORMAS NO CLÁSICAS DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA**

P. Fernández Martínez<sup>1</sup>, M. Sanz Fernández<sup>2</sup>, L. Carrascón González-Pinto<sup>2</sup>, B. Ezquieta Zubizaray<sup>2</sup>, A. Rodríguez Sánchez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Complejo Asistencial Universitario de León. León,

<sup>(2)</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El defecto 21-hidroxilasa(21OHD) es una enfermedad autosómica recesiva producida por un fallo en la esteroidogénesis adrenal. Conlleva un bloqueo variable de la síntesis de gluco y mineralcorticoides y producción excesiva de andrógenos que da lugar a las diferentes formas clínicas. Los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos, heredan mutaciones diferentes de la madre y el padre. El fenotipo viene determinado por la mutación más leve, que determina la actividad enzimática residual.

Se presentan dos casos 21OHD, Forma no clásica con misma mutación genética, pero expresión clínica distinta:

1) Niña 6a-10m estudiada por pubarquia hace meses. Exploración: Peso 23,5 kg (-0,16 DE) Talla 127,5 cm (1,29 DE) y estadio Tanner A1P1-2S1. Edad ósea: 7a-10m y 8a-10m (Greulich y Pyle). Analítica: Androstenediona 3.02 µg/L (0.02 - 0.86), DHEA-sulfato 67 µg/dL (120 - 360), 17-α-hidroxiprogesterona >20.00 µg/L, Cortisol 12.0 µg/dL (5.0 - 25.0) Aldosterona 8.3 ng/dL (decúbito 1-15), Actividad Renina Calculada 1.6 µg/L/h. Ante la mínima sintomatología, se decide observación sin tratamiento.

2) Niña 4a-6m derivada por pubarquia hace un mes. Exploración: Peso 19,3 Kg (0,43 DE), Talla 108,5 cm (0,39 DE) Genitales externos: Prader 2: Ligera hipertrofia de clítoris y seno urogenital; Estadio Tanner: A1P2S1. Edad ósea: 7a-10m (Greulich y Pyle), adelantada 4DS. Analítica: Androstenediona 3.20 µg/L (0.02 - 0.86), DHEA-sulfato 209 µg/dL (120 - 360), 17-α-hidroxiprogesterona >20.00 µg/L, Cortisol 10.5 µg/dL (5.0 - 25.0), Aldosterona 4.8 ng/dL (Decúbito: 1 - 15), Actividad Renina Calculada 0.9 µg/L/h Ante la virilización evidente y edad ósea patológica, se inicia hidrocortisona oral: 10mg/m2/día, fraccionado en 2 dosis.

Estudio genético-molecular: Mutación de procesamiento del RNA mensajero del intrón 2 (c.293-13C>G) y la mutación puntual p. Val282Leu (antes Val281Leu). La tabla 1 muestra la actividad residual de las mutaciones previas y correlación genotipo-fenotipo.

Mutación	Nomenclatura HGV NM.000500.5	Localización CYP21A2	Actividad residual (%)	Forma clínica
i2 splice	c.293-13 A/C>G	Intrón 2	<2	Pierde Sal/Virilizante simple
Val281Leu	c.844G>T (p.Val282Leu)	Exón 7	20 a 50	No Clásica

Tabla 1: Actividad residual de las mutaciones de los casos clínicos y correlación genotipo-fenotipo.

**Comentario:**

La presentación clínica 21OHD no clásica es extremadamente variable con uno o más signos hiperandrogénicos en la infancia o pubertad. No hay evidencia científica sistémica sobre el tratamiento con corticoides en la forma no clásica 21OHD. Se reservará para las formas muy sintomáticas, donde la pubarquia es rápidamente evolutiva y coexiste con aceleración importante de la edad ósea con mal pronóstico de talla.

**SP1/d2d3-192 Crecimiento****CLÍNICA GENOTIPO-FENOTIPO DE LA HAPLOINSUFICIENCIA EN EL GEN SHOX, ASÍ COMO DESVIACIÓN ESTÁNDAR EN PESO Y TALLA AL NACIMIENTO EN NUESTRO HOSPITAL EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS**

M.R. León Morillo, M.A. Santos Mata, M. Aza Carmona, C. Morales Pérez, F.J. Macías López, K. E Heath

Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera. Cádiz

Las mutaciones del gen SHOX causantes de talla baja presentan una prevalencia entre 1/2.000-4.000 personas en la población, con predominio femenino, y se han relacionado con el 50-90% de pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill y con el 2-15% de pacientes con talla baja idiopática (TBI). Presentamos tres casos de pacientes con TB y mutación en SHOX diagnosticados mediante MPLA en los últimos dos años.

**Caso 1:**

Niña de 6,9 años, RNAT (PRN 3330g, 0,39DE y talla RN 50cm, 0,39DE) con talla 109cm (-2,7DE), TS/TB 0,54. Presenta cubito-valgo y paladar ojival. Estudio gen SHOX con mutación p.Arg168Trp en el exón 4, en heterocigosis, hallándose en la madre, hermano, tía y primo materno dicha mutación. VC 8,9cm/año ( $p > 99$  y 3,05DE) tras un año de tratamiento.

**Caso 2:**

Niña de 5,25 años, RNAT (PRN 3020g, 0,09DE y talla RN 48cm, -1,09DE) con talla 98,7cm (-2,85DE), TS/TB 0,55. Presenta desviación radio-cubital, paladar ojival e hipertrofia gemelar. El estudio genético demostró delección amplia en heterocigosis en la totalidad del gen SHOX de la región PAR1 5' y parte de PAR1 3'. La madre presentaba la misma mutación. VC 11,1cm/año ( $p > 99$  y 5,72DE) en el primer año de tratamiento.

**Caso 3:**

Niña de 9,2 años, RNAT (PRN 3100, -0,08DE y talla RN 48cm, -0,41DE). Talla 116,5cm (-3,22DE), TS/TB 0,44. Fenotipo con paladar ojival, hipertrofia gemelar e incurvación de falanges del 5º dedo. Mutación patogénica con duplicación en heterocigosis en la región PAR1 5' del SHOX. Tanto la madre como dos hermanos presentaron igual mutación. VC 7cm/año ( $p > 80$  y 0,87DE) tras un año de tratamiento.

**Conclusiones:**

La TBI es un diagnóstico frecuente en pediatría al que se llega al excluir otras causas de talla baja. Las mutaciones en SHOX deben considerarse en el diagnóstico diferencial de niños con este problema. La haploinsuficiencia del gen SHOX es una de las causas más frecuentes de talla baja disarmónica, sin embargo, no en todos los casos se constata la

misma, pudiendo no diagnosticarse. La historia de talla baja familiar, así como la presencia de otras anomalías clínicas, nos debe alertar ya que son beneficiarios de tratamiento con GH.

**SP1/d2d3-193 Crecimiento****TRISOMIA PARCIAL DEL CROMOSOMA 9 .APORTACIÓN DE UN CASO**

J. González Morlà<sup>1</sup>, M. Obon Ferrer<sup>2</sup>, M.D. Casellas Vida<sup>3</sup>, A. Lopez Bermejo<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de pediatría. Hospital de Palamós. Palamós. Girona. <sup>(2)</sup> Área de genética. Hospital Josep Trueta. Girona. <sup>(3)</sup> Hospital Josep Trueta. Servicio de pediatría. Girona

**Introducción:**

la trisomía 9p es una anomalía cromosómica que se define por la duplicación parcial o completa del brazo corto de un integrante del par cromosoma 9.

En la mayoría de los casos es resultado de una translocación cromosómica entre el cromosoma 9 y un segundo autosoma presente en uno de los padres ;en una proporción menor es resultado de un cambio genético espontáneo(de novo).Clínicamente se caracteriza por talla baja,retraso mental y psicomotor ,malformaciones craneofaciales distintivas (microcefalia,orejas displásicas o de implantación baja,hipertelorismo ,nariz globulosa o prominente ,comisura bucal en V invertida ) y anomalías de manos y pies.

Presentamos el caso clínico de un paciente con antecedentes de RCIU, fenotipo peculiar ,talla baja ,microcefalia y retraso global del desarrollo.El estudio mediante citogenética convencional reveló la presencia de un cromosoma 9 anómalo ,con material extra en la región 9q.El análisis practicado a los padres mostró una inversión paracéntrica paterna equilibrada :46,XY,inv(9)(q21q32).

**Descripción del caso:**

A los 4 años se deriva a la consulta de endocrinología por talla baja i antecedentes de CIR.

Antecedentes .padres sanos no consanguíneos .Talla paterna 171cm (-0,98DE). Talla materna 1575cm (-108DE). Primera gestación de 38 semanas que cursa con retraso de crecimiento intrauterino.. PN: 1735g (-3,7DE) Longitud: 405 cm (-6,3DE) PC: 305 cm (2,2DE). Retraso global del desarrollo con seguimiento en neurología y atención temprana.

En la exploración a los 4 años: Peso 13,2Kgr (-1.6DE )Talla: 925 cm (-2.7DE) PC: 45cm (-3DE) .Microcefalia. Fenotipo peculiar con hipertelorismo, epicantus, pestañas largas, bulbo nasal afilado, clinodactilia del dedos meñiques. Tanner 1. Genitales

masculinos normoconfigurados con criptorquidia derecha, teste izquierdo en bolsa.

Análítica: Bioquímica, marcadores de celiaquía y hormonas tiroideas normales. IGF1 209 ngr/ml. IGFBP 3,84 mcg/ml. Test L-DOPA pico 60 13.20 ngr/ml. Edad ósea 3 años.

Array CGH: demostró que el material extra en la región 9q correspondía a una duplicación de 25,7Mb de la región 9q21.12-q22.33.

Fórmulacromosómica: 46,XY,dup(9)(q21.12q22.33). arr9q21.12q22.33(73,635,943-99-316,022)x3.

#### *Conclusión:*

La duplicación del mencionado segmento en la región 9q sería responsable del fenotipo en este paciente.

Su diagnóstico tiene implicaciones en el seguimiento de estos pacientes, así como en el asesoramiento genético de sus padres.

#### **SP1/d2d3-194 Tiroides**

#### **TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE PRIMARIA RECIDIVANTE Y DISFUNCIÓN TIROIDEA**

L. Miñones Suárez, V. Díez Bayona, L. Troyas Fernández de Garayalde, P. Floristán Resa

Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra

#### *Introducción:*

La trombocitopenia aislada en la edad pediátrica suele relacionarse con mecanismos inmunológicos de destrucción de plaquetas por autoanticuerpos. En raras ocasiones, la trombopenia se presenta como la primera manifestación de una patología glandular autoinmune.

#### *Caso clínico:*

Paciente de 7 años de origen chino remitida por presentar petequias y equimosis en tronco y extremidades durante la semana previa, asociando un episodio de epistaxis. Negaba procesos infecciosos recientes y no había recibido fármacos. Se confirmó trombocitopenia (3000 plaquetas), con serie roja, blanca y estudio de hemostasia normales. La función renal, hepática, inmunoglobulinas y estudio microbiológico fueron normales. Se diagnosticó trombopenia autoinmune primaria y recibió tratamiento con prednisona oral (4 mg/kg/día) durante 5 días y gammaglobulina intravenosa para alcanzar ascenso de cifra de plaquetas (71000). Tras seis semanas asintomática, manifestó nueva clínica hemorrágica cutánea y trombopenia (5000 plaquetas).

Se reinició tratamiento con prednisona oral durante 4 semanas, dosis inicial 4 mg/kg/día con reduc-

ción progresiva de dosis. Coincidente con el inicio del tratamiento, la paciente presentó episodios de temblor, sudoración profusa, taquicardia (121 lpm) e hipertensión arterial (143/71 mmHg). El tamaño y palpación de la glándula tiroidea fueron normales. La ecografía tiroidea evidenció signos inflamatorios difusos sin nódulos ni adenopatías. La función tiroidea mostró T4 libre: 2,23 ng/dL, T3: 3,56 ng/mL, TSH: 0,01 mcU/mL. La tiroglobulina fue 37,5 mcg/L. El estudio de autoinmunidad mostró anticuerpos antireceptor de tirotropina: 9,4 UI/L, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea: 13,55 UI/mL. ANAs positivos (título 1/80) con patrón moteado. Con el diagnóstico de enfermedad de Graves, se inició tratamiento con carbimazol (0,5mg/kg/día), con normalización de la función tiroidea y remisión de la trombopenia tras 4 semanas de tratamiento. Se retiró el tratamiento con prednisona, manteniéndose la paciente eutiroidea y sin presentar nuevos episodios de hemorragia cutánea.

#### *Discusión:*

La evaluación de la función tiroidea debe ser considerada ante pacientes con trombopenia recidivante o refractaria al tratamiento convencional.

#### **SP1/d2d3-195 Paratiroides**

#### **HIPOCALCEMIA POR RAQUITISMO CARENCIAL EN PACIENTE ADOLESCENTE**

E. Ruiz García, L. Puente Ubierna, M. Royo Gomez, M. Pérez Pascual, A. Granados Molina, J. González-Valcárcel Sánchez-Puelles

Servicio De Pediatría. Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro. Madrid

#### *Introducción:*

La etiología de la hipocalcemia es muy amplia. Ante un calcio disminuido, el fósforo orientará hacia la causa.

El raquitismo carencial es una patología poco frecuente en países desarrollados. La causa más frecuente es el déficit de vitamina D (VitD), resultante de una insuficiente exposición solar y escasa ingesta de alimentos ricos en dicha vitamina. En los últimos años se está viendo un repunte de esta enfermedad, sobretudo en grupos considerados de riesgo, como inmigrantes de piel oscura.

Presentamos el caso de un paciente de 13 años con parálisis cerebral infantil (PCI) que presentó hipocalcemia debido a un raquitismo carencial.

#### *Caso clínico:*

Paciente con PCI severa de 13 años que consulta en urgencias por convulsiones reiteradas. Se trata de un ex pretérmino de 27 SG con PCI secundaria a leucomalacia y crisis comiciales aisladas desde los



10 años. Madre de raza negra y padre caucásico, sin otros antecedentes familiares. Mal seguimiento en los últimos años, con escaso cumplimiento de tratamiento.

En urgencias se realiza analítica objetivando Calcio sérico de 7.3/dL (iónico 0.9mmol/L), Mg 2.3mg/dL y P 3.6mg/dL. Siendo el resto normal. Se inician aportes endovenosos de calcio Y ácido valproico para el control de las crisis. Interrogando a la familia, refieren ingesta limitada, basada en papillas de cereales y escasa exposición solar. Se completa estudio de metabolismo fosfo-cálcico, destacando VitD 4.9ng/mL, PTH 803 pg/mL, hipocalcemia (6.7mg/dL) con fósforo normal. Se inicia tratamiento con Calcio oral (1500mg) y VitD (3000UI/día). Al mes de tratamiento normalización de los parámetros (VitD 29.92ng/mL, Calcio sérico 9.8mg/dL, P 5mg/dL, Mg 2.2 mg/dL, PTH 46.9 pg/mL). Actualmente, presenta un seguimiento irregular en las diferentes consultas de especialidad.

#### *Comentarios:*

La hipocalcemia es causa de crisis comiciales, aunque en nuestro paciente con sus antecedentes no puede asegurarse que fuese el origen su empeoramiento.

Los pacientes con PCI son una población muy vulnerable a presentar alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico debido principalmente a problemas de alimentación, inmovilismo y escasa exposición solar.

El seguimiento multidisciplinar de dichos pacientes y la implicación familiar son básicos para asegurar un adecuado aporte de nutrientes y vitaminas y así optimizar su calidad de vida.

#### **SP1/d2d3-196 Genética**

##### **MOSAICISMO SÍNDROME TURNER EN 47XXX**

R. Resola Camacho, S. Carriquí Arenas, JJ. Momblan De Cabo, JL. Gómez Llorente, A. Bonillo Perales

UGC Pediatría, CH. Torrecárdenas, Almería

#### *Introducción:*

La trisomía 47 XXX es la anomalía cromosómica más frecuente en mujeres (1:1000 niñas). Entre las características más frecuentes se incluyen estatura alta por presentar 3 copias del gen SHOX, pliegues epicánticos, hipotonía y clinodactilia, pudiendo asociar convulsiones, anomalías renales/genitourinarias, así como retraso del habla y discapacidades de aprendizaje en edad escolar. El diagnóstico diferencial incluye X frágil, tetrasomía X, pentasomía X y el síndrome de Turner en mosaico.

Los cariotipos 47XXX no mosaicos son los más frecuentes, pero se ha visto mosaicos en el 10% de los casos pudiendo presentarse combinaciones de líneas celulares que incluyen el síndrome de Turner (45X/47XXX o 45X/46XX/47XXX).

#### *Caso clínico:*

Preescolar mujer de 2 años y 8 meses que derivan a consulta endocrinología para estudio de talla baja. Antecedentes personales: raza asiática, vive con familia de adopción desde los 2 años, se desconocen datos obstétricos y familiares. Exploración: peso 10.600 gr ( $p < 1$ , -2.53 DE), talla 85 cm ( $p < 1$ , -4.29 DE), proporciones corporales armónicas, no dismorfias, deformidades ni manchas acrómicas. Resto exploración sin hallazgos de interés. Estudio primer nivel donde destaca TSH 7.48, T4I 1.73, anticuerpos negativos, celiaquía negativa, IGF1 126, IGFBP3 2.8 (ambos normales), edad ósea con retraso de un año y se solicita cariotipo. En revisiones posteriores persisten hipertirotoxinemia, velocidad de crecimiento/año  $p < 1$  y edad ósea retrasada un año. El cariotipo informa de una trisomía 47XXX y ante la persistencia de velocidad de crecimiento.

#### *Conclusiones:*

Ante una trisomía 47XXX con talla baja habría que confirmar el estudio genético con cariotipo de piel o microarrays si la primera no se pudiera realizar. Ante la presencia de mosaico, la clasificación etiológica y terapéutica pertinente del paciente depende de las líneas celulares predominantes.

#### **SP1/d2d3-197 Hipotálamo-Hipófisis**

##### **PUBERTAD PRECOZ SECUNDARIA A HAMARTOMA HIPOTALÁMICO: DOS CASOS DE RECIENTE DIAGNÓSTICO**

K. Alkadi Fernandez, C. Freijo Martin, L. Bertholt Zuber, M. Garmendia Amunarriz, S. Pozas Mariscal, I. Palenzuela Revuelta

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

#### *Introducción:*

La telarquía y/o pubarquía son motivo de consulta frecuente en Endocrinología pediátrica. La pubertad precoz es cinco veces mas frecuente en mujeres que en varones y suele ser de origen idiopático, sin embargo la aparición en la primera infancia nos obliga a estudios complementarios en busca de una causa orgánica.

#### *Caso 1:*

Niña de 2 años y 8 meses con sangrado vaginal de 4-5 días de duración diagnosticado de vulvovaginitis tratada con antifúngico tópico. Exploración: Botón mamario bilateral (Tanner II), sin axilarquia ni pubarquía. Test GnRH(Procrin): pico máximo LH

tras estímulo: 15.1mUI/ml;relación LH/FSH 1,02). Edad ósea acorde a cronológica. Marcadores tumorales(CEA y AFP) negativos. Ecografía abdominopélvica: cambios uterinos peripuberales (diámetro cuerpo superior a cuello), quistes foliculares en anejos y líquidos en cavidad endometrial con imagen de secreciones. RMN cerebral: lesión pedunculada 9mm,morfología redondeada con base en tuber cinereum, adyacente a cuerpos mamilares. Isointensa a corteza, sin expansividad, compatible con hamartoma hipotalámico. Neuropediatría:desarrollo psicomotor y V-EEG normal. Durante el estudio,dos nuevos sangrados.Tratamiento: Triptorelina 70µg/kg/28 días.

#### Caso 2:

Niña de 2 años y 1 mes que presenta telarquia precoz desde los 6 meses que ha ido aumentando de forma progresiva, con elevación de la curva de crecimiento del P50 al 97. Exploración: Tanner S3, P1. Test GnRH(Procrin): pico máximo LH tras estímulo: 20.9mUI/ml;relación LH/FSH 0.74.Edad ósea: 4 años. Ecografía abdominopélvica: cambios puberales uterinos y aumento volumen ovárico para la edad. Longitud uterina y volúmenes ováricos corresponden a edad cronológica 10 años. RMN Cerebral: Lesión 3,5 mm,isointensa a corteza y pedunculada,emergiendo del suelo del III ventrículo entre tubérculos mamilares e infundíbulo, sin efecto compresivo, sugiere hamartoma hipotalámico. Tratamiento: Triptorelina 60 mcg/kg/4 semanas.

#### Conclusiones:

El hamartoma hipotalámico es una malformación no neoplásica con manifestaciones endocrinas y neurológicas. Pueden ser pedunculados,habitualmente asociados a pubertad precoz central; o sésiles, relacionados con epilepsia, siendo características las crisis gelásticas. El diagnóstico definitivo es la RMN cerebral. El tratamiento de la pubertad precoz con análogos GnRH tiene como objetivo suprimir el avance puberal y mejorar la talla final.

#### SP1/d2d3-198 Hipotálamo-Hipófisis

#### LA IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA CLÍNICA EN EL SÍNDROME DE CUSHING

E. Díaz-Cano Carmona, A. Pareja Bosch, C. García Pérez, A. Quiroga de Castro, R. Gil Cardona, E. García García

Hospital infantil Virgen del Rocío. Sevilla

#### Introducción:

El síndrome de Cushing cíclico es una forma de presentación rara, especialmente en pediatría, que se basa en la alternancia de periodos de hipercortisolismo con periodos de secreción de cortisol normal. Estos episodios pueden durar días, meses o años, constituyendo un reto diagnóstico para los clínicos.

#### Caso clínico:

Niña de 12 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés, derivada por obesidad desde la edad preescolar y detención del crecimiento y desarrollo puberal en el último año con exploración física inespecífica, sin presentar ningún signo típicamente cushingoide. Se realiza cortisol libre en orina de 24 horas 194 nmol/l, cortisol salival nocturno 1.5nmol/l y cortisol plasmático tras 1 mg de dexametasona 8.9nmol/l. Dada la persistencia de la sospecha clínica se decide realización de cateterismo de senos petrosos inferiores, siendo diagnóstica al obtener 622 pg/ml de ACTH en seno izquierdo y 61 en seno derecho y 34 en sangre periférica.

Se decide exploración neuroendoscópica de la hipófisis y hemi-hipofisectomía izquierda, desarrollando durante el tiempo de espera para la cirugía estrías rojo-vinosas y giba de búfalo, y apareciendo cifras de cortisol salival nocturno elevadas.

Tras la cirugía desarrolla insuficiencia suprarrenal transitoria.

#### Discusión:

El síndrome de Cushing cíclico es una entidad rara que precisa de una alta sospecha clínica para su diagnóstico.

Se han descrito casos en los que la etiología subyacente es el adenoma hipofisario, incluyendo hemorragias espontáneas de la lesión, siendo más inusual las hiperplasias neuroendocrinas o los adenomas adrenales. Se desconoce el mecanismo por el que se produce la secreción intermitente de ACTH.

#### Conclusiones:

Es fundamental la sospecha de síndrome de Cushing cíclico cuando haya clínica sugestiva con determinaciones bioquímicas normales o fluctuantes. El cateterismo de senos petrosos inferiores, que habitualmente es una prueba de localización, en nuestro caso sirvió como herramienta diagnóstica dada la total normalidad de las pruebas habituales para diagnóstico del hipercortisolismo.

#### SP1/d2d3-199 Misceláneas

#### MIOTOXICIDAD POR SIMVASTATINA EN ADOLESCENTE CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

P.P. Yesquen Salcedo<sup>1</sup>, A. Fabregas Martori<sup>2</sup>, A. Campos Martorell<sup>2</sup>, M. Clemente León<sup>2</sup>, D. Yeste Fernández<sup>2</sup>, J. Mesa Manteca<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall de Hebron. Barcelona. <sup>(2)</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:**

La hipercolesteroemia familiar (HF) se caracteriza por una marcada elevación de LDL y enfermedad coronaria temprana. Es causada por mutaciones en genes que codifican proteínas involucradas en el receptor de LDL (LDLR), su endocitosis y vía de reciclaje. Más del 90% de las HF son debidas a mutaciones en el gen LDLR.

Las estatinas son los fármacos más eficaces en el tratamiento de la Hipercolesterolemia. Presentan un 7.9–30% de efectos colaterales a nivel muscular; el riesgo de miopatía es dependiente de la dosis, del tipo de estatina y de la interacción con fármacos que inhiben el citocromo P450.

**Caso clínico:**

Adolescente varón con HF heterocigota, estudio genético positivo: mutación en heterocigosis en el gen LDLR, que presentó miotoxicidad por Simvastatina. No antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, ambos padres con dislipemia en tratamiento con estatinas.

A los 5 y 10 años, por analíticas rutinarias se detecta perfil lipídico alterado, se indica tratamiento dietético. A los 13 años inician Ezetimiba por persistir la alteración. Llega a la primera consulta de endocrinología pediátrica recibiendo 3 meses de Ezetimiba, se realiza estudio genético para HF y se toma analítica: Colesterol total (CT) 260 mg/dl, LDL 194 mg/dl y CK 251 UI/L (cuadro vírico intercurrente), se inicia Simvastatina 10mg/día. Tras 2 meses de tratamiento, analítica: CT 233 mg/dl, LDL 156 mg/dl, CK 1415 UI/L, niega mialgias, calambres y orinas oscuras; debido a la CK elevada >8 veces el límite superior normal, se suspende Simvastatina. Electromiografía normal. A los 4 meses sin tratamiento presenta nuevo aumento, por lo que se decide iniciar Pitavastatina 2mg/día.

Actualmente lleva 4 meses con Pitavastatina, asintomático y en última analítica CT, LDL y CK en límite alto de la normalidad.

**Conclusiones:**

Aunque los eventos cardiovasculares son raros en la infancia, los niños con HF muestran ya cambios morfológicos y funcionales en la pared de los va-

sos sanguíneos, por lo que el tratamiento temprano es necesario para reducir el riesgo de enfermedad coronaria.

En pediatría están poco descritos los efectos secundarios a las estatinas, ante su presencia, puede intentarse disminuir la dosis, cambiar la estatina, y/o añadir tratamiento con ezetimiba.

**SP1/d2d3-200 Hipotálamo-Hipófisis****ENFERMEDAD DE CUSHING EN PEDIATRÍA: UN RETO DIAGNÓSTICO**

M. Royo Gómez<sup>1</sup>, L. Puente Ubierna<sup>2</sup>, E. Ruiz García<sup>2</sup>, J. Albisua Sanchez<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio Pediatría-Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro. Madrid.

<sup>(2)</sup>Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro. Madrid. <sup>(3)</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Introducción:**

El síndrome de Cushing es una patología poco frecuente, cuya incidencia comprende entre 0.7-2.4 casos por millón de habitantes/año, de los cuales sólo 10-15% se presentan en la edad pediátrica. Se produce por un exceso de glucocorticoides. Los síntomas clásicos presentes en adultos (estrías rojo-vinosas, obesidad troncular, debilidad muscular...) no suelen aparecer en niños. Todo ello hace que el diagnóstico se retrase en muchas ocasiones.

**Descripción del caso clínico:**

Niño de 13 años, seguimiento en endocrinología por obesidad e hipertensión arterial (HTA). Sin antecedentes personales de interés. Antecedentes familiares de sobrepeso y talla baja. Presenta dificultad para perder peso a pesar de la buena adherencia al tratamiento, HTA, intolerancia a hidratos de carbono y resistencia insulínica. Inicio puberal a los 14 años. En la exploración destaca obesidad, cara de luna llena, plétora facial con acné severo, giba cervical, estrías rojizas. Se sospecha Síndrome de Cushing, a pesar de tener talla baja (- 2 DE) con buena velocidad de crecimiento. Se realizan tres determinaciones de cortisol urinario de 24 horas para el cribado, obteniendo cortisol elevado en dos de ellas. Confirmando el diagnóstico de

Enfermedad de Cushing dependiente de ACTH tras los resultados de las pruebas complementarias solicitadas según protocolo (ver tabla). Finalmente se realiza RMN hipotálamo-hipofisaria, observándose un adenoma hipofisario de 3 mm. Valorado en Neurociru-

	02.02.17 <sup>(1)</sup>	09.03.17 <sup>(2)</sup>	12.05.17 <sup>(3)</sup>	22.06.17	19.07.17	14.09.17 <sup>(4)</sup>	07.11.17	11.12.17	01.02.18	VN
Colesterol Total	294	260	233			309	189	227	247	132 – 240 mg/dL
Colesterol LDL	220	194	156			219	123	157	177	0 – 130 mg/dL
Colesterol HDL		52	51			58	48	53	53	40 – 100 mg/dL
Triglicéridos	142	69	131			160	89	114	84	43 – 200 mg/dL
CK	216	251	1415	398	288	267	478	262	461	55 – 171 UI/L
LDH			---	---	579	495		591	501	208 – 378 UI/L
AST	20	34	89	37		34	35		32	12 – 50 UI/L
ALT	24	27	51	22		23	22		18	8 – 50 UI/L
TSH		2.298								0.550 – 4.780 mU/L
T4 LIBRE		1.16								0.80 – 1.76 ng/dL

(1): Analítica tomada en tratamiento con Ezetrol, 2 meses. (2): Inicio de Simvastatina. (3): Se suspende Simvastatina. (4): Inicio Pitavastatina.

	Cortisol mcg/dl	ACTH pg/ml
Valores basales	16.5	31.8
Test de supresión con 1 mg de DXT	Cortisol 8 h am: 12 (no suprime)	
Cortisol nocturno (1 h am)	7.8	
Test largo de supresión con 2 mg/día DXT, 2 días	Cortisol 8 h am: 8.5 (suprime 50%)	

gía, se indica adenomectomía mediante abordaje transesfenoidal. Secundariamente, desarrolla insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida que se trata con hidrocortisona y desmopresina, pudiendo retirar el tratamiento a los 3 y 7 meses respectivamente. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático con IMC normalizado y funcionamiento normal de los ejes HH.

#### Conclusiones:

El síndrome de Cushing es una patología infrecuente en edad pediátrica. Precisa de una alta sospecha clínica así como de un protocolo diagnóstico específico.

La historia de ganancia ponderal, asociada a talla baja, alteraciones en la tolerancia hidrocarbonada y/o HTA, asociada a signos clínicos más específicos (estrías rojo vinosas, giba cervical...) deben de alertarnos de la presencia de dicho síndrome.

#### SP1/d2d3-201 Misceláneas

#### RAQUITISMO CARENCIAL. UNA PATOLOGÍA NO TAN INFRECUE EN NUESTRO MEDIO

C.M. Alfaro Iznaola<sup>1</sup>, M. Echeverría Fernández<sup>1</sup>, M.C. Herrero Álvarez<sup>1</sup>, A. Román Pascual<sup>2</sup>, M.E. Orós Milián<sup>3</sup>, G. Ares Mateos<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Rey Juan Carlos. Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Rey Juan Carlos y Hospital General de Villalba. Madrid. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario del Tajo. Madrid

#### Introducción:

El raquitismo es un trastorno de la mineralización del hueso en crecimiento por lo que afecta, fundamentalmente, a la población pediátrica. En países en vías de desarrollo, es una de las enfermedades infantiles no transmisibles más frecuentes. Su origen suele estar relacionado con un déficit de vitamina D (vitD).

#### Caso clínico:

Niño de 2 años y 3 meses, de origen peruano y sin antecedentes de interés, seguido en Traumatología por tibias varas y remitido por sospecha de enfermedad ósea o metabólica. Telerradiografía: deformidad en varo de EEII, desflecamiento de metáfisis distal de huesos largos, metáfisis "en copa" y adelgazamiento cortical. Completada profilaxis con 400UI de vitD en primer año de vida según familiares.

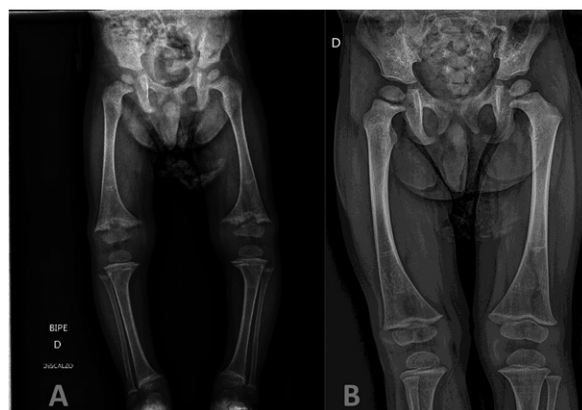
Exploración física: Peso: 10.67 kg (p2, -2.21 DE). Talla: 84.5 cm (p<1, -2.79 DE). IMC: 14.94 % (p15, -1.08 DE). Talla diana: 161.5 ± 5 cm (p<1, -2.49 DE). Deformidad en varo de tibias. Amelogenesis con rotura de incisivos laterales. Resto normal.

Se solicita analítica: hipovitaminosis D severa (7.32/ mL, N:20-50) con resto de metabolismo fosfocálcico normal [PTH (27.3pg/mL, N:10-70), calcio (9.9 mg/dL, N:7-10.4), fósforo (5.4mg/dL, N:4-7mg/dL), magnesio(2.2mg/dL, N:1,3-2,7mg/dL) y fosfatasa alcalina (367UI/L, N: <673)]. Calcio, fósforo y magnesio en orina normales.

Ante sospecha de raquitismo carencial se inicia tratamiento con colecalciferol oral a dosis altas (1600UI/día).

Se completa estudio con serie ósea, realizada a los 4 meses de inicio de vitD por no acudir a consultas previas: mejoría radiológica en ambos fémures distales persistiendo ensanchamiento metafisario e incurvación bilateral con dudosa irregularidad y reabsorción ósea en la diáfisis proximal del fémur izquierdo. Resto normal (ver imagen 1).

Imagen 1. Evolución radiográfica del raquitismo carencial del paciente: pretratamiento con vitD (A), 3 meses postratamiento con vitD (B).



Analítica de control tras inicio de tratamiento no realizada, no acuden a nuevas revisiones.

#### Comentarios:

El raquitismo se consideraba una enfermedad erradicada en países desarrollados; sin embargo, en las últimas décadas parece existir un resurgimiento de esta patología, especialmente en grupos de riesgo como inmigrantes de piel oscura. El tratamiento de elección es la vitD oral mejorando la sintomatología a los 15 días de iniciar el tratamiento y las alteraciones radiológicas en los primeros 2 a 6 meses tal y como ocurre en el caso de nuestro paciente.



### SP1/d2d3-202 *Genética* **SÍNDROME DE FEINGOLD**

J. González Morlà<sup>1</sup>, A. Miralles Puigbert<sup>1</sup>, A. Plaja Rustein<sup>2</sup>, M. Clemente León<sup>3</sup>, D. Yeste Fernández<sup>3</sup>, P. Yesquen Salcedo<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría del Hospital de Palamós. Girona, <sup>(2)</sup>Servicio de medicina molecular y genética del Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, <sup>(3)</sup>Servicio de endocrinología pediátrica del Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

#### *Introducción:*

El síndrome de Feingold se caracteriza por anomalías digitales (acortamiento de segunda y quinta falange media de la mano el 100% de los pacientes, clinodactilia del 5º dedo, sindactilias el 97%, hipoplasia del pulgar el 17%), microcefalia (89%), dismorfias faciales (fisuras palpebrales cortas en el 73% y microretrognatia en el 32%), atresias gastrointestinales (esofágicas el 55% y/o duodenales el 31%), discapacidad intelectual leve o moderada (51%) y talla baja (60%). El gen MYCN que se hereda de manera autosómica dominante es el único que se ha visto relacionado con el Síndrome de Feingold. Se identifica por hibridación genómica comparada.

Presentamos el caso clínico de una paciente con fenotipo característico y diagnóstico molecular compatible.

#### *Descripción del caso:*

A los 2 años se remite la paciente a la consulta de endocrinología pediátrica por detectar hipertiroidismo en el estudio por retraso global del desarrollo.

Antecedentes: 2ª gestación de padres sanos no consanguíneos. Gestación de 37 semanas. Talla paterna 160cm, talla materna 161cm. Hermana de 15 años sana. Tío paterno con patología tiroidea.

Al nacer: peso 2340g (-1,1DS), longitud 46cm (-0,93DS). PC: 32cm (-2,11 DS). Prueba del talón normal. Seguimiento de la evolución en atención temprana con sedestación a los 10 meses y deambulación a los 22 meses.

A los dos años: Peso: 10840 (-1,17 DS), Talla 81,8cm (-1,66 DS), PC: 45,3 (-2,39 DS), Tanner 1.

No bocio. Microcefalia, fisuras palpebrales cortas. pseudoestrabismo. Pulgar de implantación baja, fusión interfalángica de ambos pulgares. Clinodactilia 5º dedo, acortamiento de la 2ª y 5ª falange media de ambas manos. Retraso psicomotor leve.

Analítica: TSH: 11,4 mU/L, T4L: 1,27 ng/dL; T3L: 4,95 pg/mL. Anticuerpos tiroideos negativos. Eco tiroidea: hipoplásico, ortotópico.

Tratamiento con levotiroxina con estabilización de la función tiroidea.

Genética: Estudio dishormogénesis: negativo. Array-CGH: deleción de aprox 2522Mb en 2p24.3-p24.2 de significado patológico, que implica 10 genes entre los que destaca MYCN (MIM:164840).

#### *Conclusión:*

La deleción 2p24.3-p24.2p24.2p24.3-p24.2 puede explicar las alteraciones fenotípicas de la paciente. La deleción incluye el gen MYCN y es causa del síndrome de Feingold 1 (MIM: 164280, ORPHA: 391641).

### SP1/d2d3-203 *Gónadas*

#### **CASO FAMILIAR DE ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (ADS)/ DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE (DSD)**

A. Torralbo Carmona

Hospital Viamed Santa Angela de la Cruz. Sevilla

#### *Introducción:*

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) engloban un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y fenotípico (genital) que definen la diferenciación sexual. Hoy en día, debido al rechazo hacia esta terminología médica por parte de personas afectadas, se aboga por definir las como Desarrollo Sexual Diferente (DSD).

#### *Material y métodos. Objetivos:*

El objetivo principal es analizar el caso familiar, llegar a un diagnóstico definitivo y poder dar un consejo genético futuro.

Se trata de 2 niñas gemelas de 2 años que acuden a la consulta de Endocrinología Pediátrica derivadas desde cirugía para valoración del desarrollo sexual. Ambas habían sido intervenidas de hernias inguinales (gemela 1 bilateral, gemela 2 unilateral), encontrando como hallazgo gónada diferenciada herniada. Se realiza una biopsia en el caso 2 resultando ser compatible con tejido fibroso con tubos seminíferos compactos, inmaduros, sin signos de malignidad. Tras ello se realiza el cariotipo a ambas niñas resultando ser masculino normal (46 XY).

Antecedentes familiares: padres sanos no consanguíneos. Tía materna con amenorrea primaria (desconocemos datos de su historia). Antecedentes personales: embarazo sin incidencias, 37 semanas de gestación, cesárea. Desarrollo ponderoestatural y psicomotor normal.

La exploración física de ambas es fenotipo femenino, genitales externos normoconfigurados, clitoris normal y sin palparse gónadas en labios mayores.

Pruebas complementarias:

- Ecografía pélvica: no se visualiza imagen uterina entre recto y vejiga ni estructuras anexiales, no obstante no se descarta la presencia de un útero de pequeño tamaño debido a la limitación propia del estudio.

- Analítica hormonal: ver tabla.

	Gemela 1	Gemela 2
Hormona antimülleriana (ng/mL)	109.49	196.11
Inhibina B (pg/mL)	274	364
Androstendiona (ng/mL)	0.3	0.3
DHEAs (mcg/dL)	<1	<15
Testosterona (ng/mL)	0.18	0.17
17-OH-P (ng/mL)	0.3	0.4
Aldosterona (mcg/mL)	132.5	60.8
ACTH (pg/mL)/ Cortisol (mcg/dL)	5/7.1	21.6/7.2
FSH/LH (UI/L)	2.53/0.46	1.21/0.31
SHBG (nmol/L)	88.3	84.69
TSH (mU/L)	1.97	3.63

#### Resultados:

El estudio genético detecta la variante c.2504A>G (p. Tyr835Cys) en hemigiosis en el gen AR, variante conocida no descrita en las bases de datos poblacionales. Se recomienda el estudio de la madre y tía materna.

#### Conclusiones:

La importancia del diagnóstico precoz en los casos de DSD es imprescindible para ayudar a las familias a la asignación de género así como evitar los problemas posteriores que puedan presentarse como son la disforia de género y las consecuencias del tratamiento quirúrgico precoz. Así como plantear la necesidad o no de extirpación de las gónadas por el riesgo de malignización.

#### SP1/d2d3-204 Tiroides

#### CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES: ENTIDAD POCO FRECUENTE CON BUEN PRONÓSTICO EN PEDIATRÍA. SEGUIMIENTO DE UN CASO CLÍNICO EN NUESTRO CENTRO

R. Esteban Sanz<sup>1</sup>, A. Blanco Barrio<sup>1</sup>, F. Ferragut Ferrerjans<sup>1</sup>, MP. Aguerrevere Machado<sup>1</sup>, R. Portugal Rodríguez<sup>1</sup>, C. Hernández Díaz<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de pediatría. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. <sup>(2)</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario de Burgos

#### Introducción:

Las neoplasias tiroideas son una entidad rara en el ámbito pediátrico, con una incidencia anual de 2 casos por cada 1.000.000 niños menores de 15 años y una mayor prevalencia en el sexo femenino (ratio 4.4:1). El nódulo tiroideo es la forma más común de presentación y el carcinoma papilar de tiroides el subtipo más frecuentemente implicado en los niños mayores de 4 años. El tratamiento de elección en el carcinoma papilar es la tiroidectomía completa asociada a resección ganglionar en función de las características de la tumoración. En cuanto al seguimiento postquirúrgico, se recomienda la ablación con I131 de la enfermedad residual o recidivante.

mía completa asociada a resección ganglionar en función de las características de la tumoración. En cuanto al seguimiento postquirúrgico, se recomienda la ablación con I131 de la enfermedad residual o recidivante.

#### Caso clínico:

Presentamos el caso de una adolescente de 13 años que consulta por bultoma cervical de un mes de evolución localizado a nivel del lóbulo derecho tiroideo. Sin antecedentes personales de interés ni otra sintomatología acompañante. Función tiroidea normal (TSH 2.5 µU/ml; T4I 1.4 ng/dl). Se realiza ecografía tiroidea, que describe una lesión nodular en lóbulo tiroideo derecho heterogénea y vascularizada de 2 centímetros de diámetro.

Se completa el estudio con una gammagrafía tiroidea y una punción aspiración con aguja fina (PAAF), donde se objetiva una proliferación celular sugestiva de neoplasia folicular. Ante esos hallazgos se decide intervención quirúrgica mediante hemitiroidectomía derecha, constatándose por anatomía patológica un carcinoma papilar de patrón folicular encapsulado de 2 cm, y con potencial de malignidad incierto. En vista de los resultados se somete en un segundo tiempo quirúrgico a una tiroidectomía total y se inicia tratamiento hormonal sustitutivo con Levotiroxina, con adecuado control posterior.

En ecografía de control se visualizan dos restos quirúrgicos tiroideos, confirmándose mediante gammagrafía, con cifras de marcadores tumorales negativos y niveles de tiroglobulina de 4.7 ng/ml, por lo que se programa ablación con Yodo 131.

#### Conclusiones:

El pronóstico de las neoplasias tiroideas en general es bueno en edad pediátrica, con tasas de supervivencia superiores al 90% a largo plazo. No obstante las recaídas son más frecuentes que en la población adulta, por ello es necesario un seguimiento riguroso de forma indefinida para detectarlas de forma precoz y no demorar el tratamiento erradicador.

#### SP1/d2d3-205 Metabolismo y Nutrición

#### DIAGNÓSTICO CASUAL DE HIPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR POR MUTACIÓN EN EL GEN DE LA APOLIPOPROTEÍNA B: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

P. Gacimartín Valle<sup>1</sup>, P. Bahillo Curieses<sup>1</sup>, A. Pérez España<sup>2</sup>, C. González-Lamuño Sanchis<sup>2</sup>, S. Vázquez Martín<sup>2</sup>, M.J. Martínez Sopena<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología. Valladolid. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**Introducción:**

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBF) es un trastorno infrecuente (1/1000-3000) que produce valores anormalmente disminuidos de apolipoproteína B, colesterol total (CT) o lipoproteínas de baja densidad (c-LDL).

**Caso 1:**

Varón de 11,7 años afecto de neurofibromatosis tipo 1 remitido a los 10,8 años para estudio de pubertad y crecimiento. Escoliosis severa intervenida. Exploración física: talla 133.7 cm (-1.75 DS). IMC 18.8 kg/m<sup>2</sup> (+0.14 DS). Braza 145 cm. Talla sentado/talla 0.5, p.<3, SS/SI 0.93. Múltiples manchas café con leche. Estadio puberal: Tanner II. Pruebas complementarias: Analítica sanguínea: CT 80 mg/dl, c-LDL 10.6 mg/dl, c-HDL 66 mg/dl, triglicéridos (TG) 17 mg/dl, apolipoproteína B <20,2 mg/dl. Vitaminas A,D,E y K normales. Perfil hepático, función tiroidea, IGF-1 y serología celiaca normales. Ecografía abdominal normal. Estudio en familiares: madre con CT 100 mg/dl, c-LDL 26 mg/dl, c-HDL 69 mg/dl, TG 25 mg/dl. Estudio genético: variante patogénica c.2726C>A (p.Ser909\*) en heterocigosis en el gen Apo B.

**Caso 2:**

Varón de 15,5 años remitido a los 13,7 años por obesidad con buena respuesta inicial. Crecimiento disarmónico con acortamiento de extremidades. Antecedentes familiares: padre con problema óseo no especificado, fallecido. Consanguinidad de tercer grado. Exploración física: talla 146.5 cm (-1.8 DS), IMC: 25.35 kg/m<sup>2</sup> (+1.52 DS). Talla sentado/talla 0.55 (>p.97). SS/SI 0.99. Braza 150 cm. Acanthosis nigricans cervical. Estadio puberal: Tanner III. Pruebas complementarias: Analítica sanguínea: CT 69 mg/dl c-LDL 21,2 mg/dl, c-HDL 44 mg/dl, Apo B <23.9 mg/dl. Vitaminas A,D,E y K normales. Perfil hepático, función tiroidea, IGF-1 y serología celiaca normales. Ecografía abdominal: esteatosis hepática. Estudio en familiares: Hermana: CT 66 mg/dl, TG 25 mg/dl. Estudio genético: variante patogénica c.2726C>A (p.Ser909\*) en heterocigosis en el gen Apo B.

**Comentarios:**

Mutaciones en el gen Apo B (situado en la región cromosómica 2p24-p23) pueden alterar la producción de apolipoproteína B, indispensable para la formación de quilomicrones y lipoproteínas de baja densidad. Al ser su herencia autosómica codominante, los heterocigotos poseen una única copia del alelo mutante, presentando concentraciones de c-LDL y Apo-B entre un 25-50% disminuidas con respecto a los valores normales, siendo asintomáticos en la mayoría de los casos y presentando un riesgo cardiovascular disminuido.

**SP1/d2d3-206 Misceláneas****HIPERANDROGENISMO EN PACIENTE PREDISPUUESTO A NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1**

A. Pareja Bosch<sup>1</sup>, E. Díaz-Cano Carmona<sup>2</sup>, C. García Pérez<sup>2</sup>, A. Quiroga de Castro<sup>2</sup>, R. Romero Reina<sup>2</sup>, E. García-García<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Sevilla. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Pediatría. <sup>(2)</sup>Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:**

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) o de Wermer es un trastorno que predispone al desarrollo de diferentes tipos de tumores. En los pacientes afectados, se recomienda un seguimiento regular (con análisis bioquímicos y/o radiológicos periódicos) para su despistaje. Las localizaciones más frecuentes son paratiroides, páncreas e hipófisis. Además pueden aparecer tumores suprarrenales productores de andrógenos, aunque éstos son prácticamente excepcionales en la infancia.

**Caso clínico:**

Paciente portador de la mutación p.ala337asp del gen que predispone a padecer Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, diagnosticado en el contexto de estudio genético familiar (padre, abuela y tres tíos paternos afectados).

En seguimiento por Endocrinología desde los 5 años de edad para despistaje de neoplasias. A los 7 años sus padres refieren aparición del vello púbico. Se objetiva pubarquia incipiente y engrosamiento del pene, así como un aumento en la velocidad de crecimiento de 8,6 cm/año (p>99) y edad ósea adelantada (1,5 años). Se inicia estudio de hiperandrogenismo para descartar un tumor suprarrenal, con niveles de 17hidroxiprogesterona de 55,7nmol/L, testosterona 0,6 nmol/L, DHEA-sulfato 4,8 mcmol/L, androstendiona 8,9 nmol/L. LH 0,1U/L, FSH 0,7UI y RMN abdominal normal. Se solicita estudio genético de hiperplasia suprarrenal congénita. A la espera de resultados se inicia tratamiento con hidrocortisona, con buena respuesta y normalización progresiva de la cifra de andrógenos. Finalmente se halló en el gen de la 21 hidroxilasa las mutaciones en heterocigosis compuesta Ile173Asn/Val282Leu.

**Conclusión:**

Los pacientes pediátricos también pueden tener dos enfermedades concomitantes. Ante un paciente con MEN tipo 1 e hiperandrogenismo se debe plantear diagnóstico diferencial de la patología tumoral con otras entidades más frecuentes, como es la hiperplasia suprarrenal congénita. El perfil hormonal, la respuesta al tratamiento corticoideo, las pruebas de radiodiagnóstico y el estudio genético definirán el origen del hiperandrogenismo.

**SP1/d2d3-207 Metabolismo y Nutrición**  
**SÍNDROME DE BARDET-BIEDL: UN RETO EN LA CONSULTA**

*M. Mier Palacios, M. Díaz Suárez, G. Benítez Moscoso, C. Jiménez de los Santos, E.R. Jiménez Fernández, B. Jiménez Crespo*

*Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva*

*Introducción:*

El síndrome de Bardet Biedl es una enfermedad genética rara, una ciliopatía, con herencia autosómica recesiva y afectación multisistémica. Existen unos 20 genes involucrados. Los genes mutados en el BBS afectan las funciones normales de los cilios.

El síndrome se caracteriza por obesidad, polidactilia, retinitis pigmentaria, retraso mental, hipogonadismo e insuficiencia renal en algunos casos.

Para fines diagnósticos existen 2 categorías: rasgos primarios (distrofia de conos y bastones, anomalías renales, polidactilia, obesidad, dificultades de aprendizaje e hipogonadismo en varones) y secundarios (trastornos del lenguaje, espasticidad, torpeza motora, ataxia, retraso del desarrollo, poliuria, polidipsia, Diabetes Mellitus, braquidactilia, fibrosis hepática, pérdida auditiva). Se requiere la presencia de 4 rasgos primarios o 3 primarios más 2 secundarios para el diagnóstico.

El diagnóstico es clínico y se puede confirmar con exámenes genéticos.

No existe tratamiento específico, es multidisciplinar sintomático de todos los sistemas afectados.

*Caso clínico:*

Varón de 8 años y 4 meses remitido por obesidad mórbida, con ganancia ponderal en los 3-4 últimos años y retraso del aprendizaje. Padres margrebes, no consanguíneos. Embarazo y parto normales. PRN 4,3 kg (P98, 2,26 DE). Exploración física: obesidad mórbida (IMC 47,24 kg/m<sup>2</sup> (>P99, 9,79 DE); perímetro abdominal 125 cm (>P99, 10,7 DE). Acantosis nigricans, estrías rojovinosas en abdomen, mamas y cara interna de muslos. Polidactilia extraaxial de mano izqda. Braquidactilia. Facies bradipsíquica. Estrabismo divergente bilateral. Ginecomastia. Genitales pequeños.

Exámenes complementarios: Alteración del metabolismo hidrocarbonado (SOG patológica), hiperinsulinismo; perfil gonadal prepuberal, suprarrenal y función renal: normales; cariotipo 46 XY.

Estudio genético: Variante c.2095C>T del gen BBS2 en heterocigosis. Esteatosis hepática. Astigmatismo mixto alto y exotropía intermitente; AV 0,8/0,8, fondo de ojo normal.

Tratamiento: Metformina y modificación de hábitos. Adaptación curricular. Pendiente de cirugía oftalmológica.

*Conclusiones:*

El diagnóstico de este síndrome es difícil por el amplio espectro clínico y por la evolución en la aparición de manifestaciones clínicas.

La mayoría de los casos sigue patrón de herencia autosómica recesiva. Con el desarrollo de la genética se van descubriendo mutaciones nuevas.

La no confirmación genética, ¿desestima un diagnóstico clínico?

El tratamiento es sintomático multidisciplinar.



## Autores

## Código (ver índice)

A	
<b>Aguayo Calcena, A.</b>	O1/d2-004, P1/d2d3-058, P1/d2d3-069, PP1/d3-005
<b>Aguerrevere Machado, M.</b>	SP1/d2d3-204
<b>Aguirre Meñica, M.</b>	O3/d3-021
<b>Ahmed Mohamed, L.</b>	P1/d2d3-029
<b>Aiguabella Font, M.</b>	P1/d2d3-025, P1/d2d3-059, SP1/d2d3-171
<b>Aisa Pardo, E.</b>	P1/d2d3-023
<b>Alberola, M.</b>	SP1/d2d3-158
<b>Albisua Sánchez, J.</b>	SP1/d2d3-200
<b>Alcalde De Alvaré, A.</b>	O4/d3-032
<b>Alcaraz Romero, A.</b>	P1/d2d3-088, SP1/d2d3-138, SP1/d2d3-181
<b>Alcázar Villar, M.J.</b>	P1/d2d3-028, P1/d2d3-082, P1/d2d3-086, P1/d2d3-087, P1/d2d3-103, SP1/d2d3-129, SP1/d2d3-163
<b>Aldámiz-Echevarria Azuara, K.</b>	SP1/d2d3-149
<b>Alfaro Iznola, C.</b>	P1/d2d3-024, P1/d2d3-086, SP1/d2d3-166, SP1/d2d3-186, SP1/d2d3-201
<b>Algar Fernández, L.</b>	P1/d2d3-025
<b>Alkadi Fernández, K.</b>	SP1/d2d3-172, SP1/d2d3-197
<b>Alonso Blanco, M.</b>	P1/d2d3-058
<b>Alonso Cerezo, M.C.</b>	P1/d2d3-058
<b>Alonso Cristobo, M.</b>	P1/d2d3-024
<b>Alonso Montejo, MM.</b>	O1/d2-001
<b>Alonso Ojembarrena, A.</b>	P1/d2d3-065
<b>Alonso Rubio, P.</b>	P1/d2d3-036, SP1/d2d3-164
<b>Álvarez Álvarez, S.</b>	P1/d2d3-063
<b>Álvarez Casano, M.</b>	O1/d2-001, P1/d2d3-031, SP1/d2d3-140, SP1/d2d3-156
<b>Álvarez Castaño, M.</b>	P1/d2d3-061
<b>Álvarez Colomo, C.</b>	O3/d3-019
<b>Álvaro Toquero, M.E.</b>	P1/d2d3-012, P1/d2d3-060, P1/d2d3-083, SP1/d2d3-123, SP1/d2d3-137
<b>Alzina De Aguilar, V.</b>	SP1/d2d3-188
<b>Amat Bou, M.</b>	P1/d2d3-041, PP1/d3-008
<b>Amich Alemany, I.</b>	P1/d2d3-056
<b>Andrés De Llano, J.M.</b>	SP1/d2d3-121
<b>Andrés Sesma, C.</b>	SP1/d2d3-169, SP1/d2d3-187
<b>Andreu Cortes, S.</b>	P1/d2d3-072
<b>Ángeles Mori, M.</b>	SP1/d2d3-184
<b>Aniel-Quiroga, M.A.</b>	O1/d2-004
<b>Antón Gamero, M.</b>	P1/d2d3-097
<b>Aragón Gómez, I.</b>	P1/d2d3-009
<b>Arana Aguirre, N.</b>	P1/d2d3-048
<b>Arana Rivera, P.</b>	P1/d2d3-079
<b>Araujo-Vilar, D.</b>	E1/d2-002
<b>Arciniegas Vallejo, L.</b>	SP1/d2d3-151
<b>Arenaza O, L.</b>	P1/d2d3-047
<b>Ares Mateos, G.</b>	SP1/d2d3-201
<b>Ares Segura, S.</b>	O2/d2-009
<b>Argente Oliver, J.</b>	P1/d2d3-075, SP1/d2d3-150, SP1/d2d3-174
<b>Ariceta Iraola, G.</b>	P1/d2d3-073
<b>Ariza Jiménez, A.</b>	P1/d2d3-033, P1/d2d3-062, SP1/d2d3-155, SP1/d2d3-177
<b>Armero Bujaldón, C.</b>	SP1/d2d3-168, SP1/d2d3-185, SP1/d2d3-189
<b>Arranz Arana, L.</b>	SP1/d2d3-149
<b>Arriaga Bidaurrezaga, A.</b>	P1/d2d3-048
<b>Arroyo Díez, F.J.</b>	O1/d2-002, P1/d2d3-010, P1/d2d3-032
<b>Artola, Elena</b>	P1/d2d3-058
<b>Ascaso Matamala, A.</b>	P1/d2d3-030, P1/d2d3-039, SP1/d2d3-144
<b>Audí Parera, L.</b>	P1/d2d3-106
<b>Ayuso Gallardo, A.</b>	P1/d2d3-048
<b>Aza Carmona, M.</b>	O1/d2-005, O4/d3-026, O4/d3-031, P1/d2d3-038, P1/d2d3-077, SP1/d2d3-124, SP1/d2d3-147
<b>Azcona San Julián, M.C.</b>	SP1/d2d3-146, SP1/d2d3-188
<b>Aznal Sainz, E.</b>	SP1/d2d3-187
B	
<b>Bahillo Curieses, P.</b>	O2/d2-015, O3/d3-019, PP1/d3-002, SP1/d2d3-205
<b>Ballesta Martínez, M.</b>	P1/d2d3-038
<b>Balseiro Campoamor, M.</b>	P1/d2d3-040, P1/d2d3-098
<b>Baquadano Lobera, I.</b>	SP1/d2d3-141
<b>Barainca Guarrochena, K.</b>	P1/d2d3-048
<b>Barbed Ferrández, S.M.</b>	O3/d3-020, P1/d2d3-014
<b>Barnes, E.</b>	O1/d2-007
<b>Baro Fernández, M.</b>	P1/d2d3-101
<b>Barreda Bonis, A.</b>	O1/d2-005, O3/d3-018, O4/d3-025, O4/d3-026, O4/d3-029, O4/d3-031, P1/d2d3-037, P1/d2d3-113, SP1/d2d3-122, SP1/d2d3-131, SP1/d2d3-143
<b>Barreiro Conde, J.</b>	P1/d2d3-019, P1/d2d3-064
<b>Barrenechea, L.</b>	P1/d2d3-047
<b>Barrio Castellanos, R.</b>	P1/d2d3-038, PP1/d3-005
<b>Barros, F.</b>	P1/d2d3-064
<b>Bassols, J.</b>	O1/d2-007, O2/d2-010, O2/d2-014, P1/d2d3-042, P1/d2d3-110, P1/d2d3-111, PP1/d3-004
<b>Baturone Domínguez, P.</b>	P1/d2d3-089
<b>Becerra Alonso, D.</b>	P1/d2d3-021
<b>Bel, J.</b>	O1/d2-003, P1/d2d3-068
<b>Belda Hofheinz, S.</b>	SP1/d2d3-173
<b>Belinchon Martínez, A.</b>	O1/d2-005

Leyenda: C = Conferencia; M = Mesa redonda; E = reunión con el Experto; O = Comunicación Oral; P = Póster expuesto; PP = Póster Premio; SP = Póster no expuesto. El código continúa con: n°sesión/n°día (d)-n°orden.

<b>Belmonte Pintre, Z.</b>	P1/d2d3-092	<b>Cañete Estrada, R.</b>	SP1/d2d3-155, SP1/d2d3-177
<b>Benavent Torres, R.</b>	SP1/d2d3-180	<b>Cañete, A.</b>	O4/d3-032, SP1/d2d3-123
<b>Benitez Moscoso, G.</b>	P1/d2d3-105, SP1/d2d3-175, SP1/d2d3-179, SP1/d2d3-207	<b>Carabaño Aguado, I.</b>	SP1/d2d3-166
<b>Benito Cornejo, A.</b>	P1/d2d3-048	<b>Carcavilla Urqui, A.</b>	O4/d3-025
<b>Benito Sanz, S.</b>	O4/d3-025, O4/d3-031, P1/d2d3-038, P1/d2d3-070	<b>Cardona Hernández, R.</b>	P1/d2d3-013
<b>Beranda Gauna, V.</b>	P1/d2d3-048	<b>Carmona Ruiz, M.</b>	SP1/d2d3-182
<b>Bermejo Arrieta, R.</b>	SP1/d2d3-134	<b>Carranza Ferrer, M.</b>	P1/d2d3-023
<b>Bermúdez De La Vega, J.</b>	P1/d2d3-038, SP1/d2d3-127	<b>Carrascón González-Pinto, L.</b>	P1/d2d3-099, SP1/d2d3-191
<b>Berrade Zubiri, S.</b>	M1/d2-002, O4/d3-027, P1/d2d3-029, SP1/d2d3-120, SP1/d2d3-169, SP1/d2d3-187	<b>Carrascosa Lezcano, A.</b>	O3/d3-017, P1/d2d3-066
<b>Bertholt Zuber, L.</b>	O4/d3-027, P1/d2d3-020, SP1/d2d3-172, SP1/d2d3-197	<b>Carratalá Calvo, A.</b>	P1/d2d3-093
<b>Berzosa Sánchez, A.</b>	SP1/d2d3-138	<b>Carreras Badosa, G.</b>	O2/d2-010, P1/d2d3-042, P1/d2d3-111
<b>Bezanilla López, C.</b>	P1/d2d3-034, P1/d2d3-038, P1/d2d3-103	<b>Carreras González, G.</b>	P1/d2d3-116
<b>Bilbao Gassó, L.</b>	O3/d3-017, P1/d2d3-090	<b>Carriqui Arenas, S.</b>	SP1/d2d3-145, SP1/d2d3-196
<b>Blanco Barrio, A.</b>	SP1/d2d3-139, SP1/d2d3-204	<b>Carrón Bermejo, M.</b>	P1/d2d3-094
<b>Blanco Samper, B.</b>	P1/d2d3-069	<b>Casano, P.</b>	P1/d2d3-104, PP1/d3-006, PP1/d3-008
<b>Blázquez Gómez, C.</b>	SP1/d2d3-164	<b>Casellas Vidal, M.</b>	SP1/d2d3-193
<b>Boadas, N.</b>	O1/d2-007	<b>Castaño González, L.</b>	E1/d2-001, O1/d2-004, P1/d2d3-011, P1/d2d3-058, P1/d2d3-069, P1/d2d3-073, PP1/d3-001, SP1/d2d3-120
<b>Bonet, M.</b>	P1/d2d3-048, P1/d2d3-069	<b>Castillo Salinas, F.</b>	P1/d2d3-114
<b>Bonillo Perales, A.</b>	SP1/d2d3-145, SP1/d2d3-196	<b>Castro Feijóo, L.</b>	P1/d2d3-019, P1/d2d3-064
<b>Bonmatí, A.</b>	O1/d2-007, O2/d2-010	<b>Cazaña Coy, F.</b>	P1/d2d3-059
<b>Bosch, L.</b>	O1/d2-003, O2/d2-012, SP1/d2d3-178	<b>Cebrià, J.</b>	P1/d2d3-043
<b>Bosch, Z.</b>	SP1/d2d3-072	<b>Chamorro Martín, JI.</b>	P1/d2d3-096
<b>Bravo García-Morato, M.</b>	P1/d2d3-109	<b>Chica Martínez, S.</b>	P1/d2d3-056
<b>Breinberg, B.</b>	SP1/d2d3-134	<b>Chueca Guindulain, M.</b>	M1/d2-002, O4/d3-027, P1/d2d3-029, SP1/d2d3-120, SP1/d2d3-146, SP1/d2d3-169, SP1/d2d3-187
<b>Brun Lozano, N.</b>	SP1/d2d3-125	<b>Cilla Lizárraga, AI.</b>	SP1/d2d3-139
<b>Bueno Lozano, G.</b>	O2/d2-015, P1/d2d3-030, P1/d2d3-039, PP1/d3-002, SP1/d2d3-144	<b>Cirera Santanach, G.</b>	SP1/d2d3-168, SP1/d2d3-185, SP1/d2d3-189
<b>Buero Fernández, N.</b>	P1/d2d3-031, P1/d2d3-106, SP1/d2d3-142, SP1/d2d3-156	<b>Civitani Monzón, E.</b>	O3/d3-020, P1/d2d3-014
<b>C</b>		<b>Clemente León, M.</b>	M2/d3-002, O3/d3-017, P1/d2d3-011, P1/d2d3-066, P1/d2d3-070, P1/d2d3-079, P1/d2d3-114, PP1/d3-005, SP1/d2d3-119, SP1/d2d3-151, SP1/d2d3-171, SP1/d2d3-199, SP1/d2d3-202
<b>Cabacas, A.</b>	PP1/d3-004	<b>Clotet, J.</b>	PP1/d3-008
<b>Cabanas, P.</b>	P1/d2d3-019, P1/d2d3-064	<b>Colmenero Velázquez, A.</b>	P1/d2d3-109
<b>Cabrera Guedes, M.F.</b>	SP1/d2d3-135	<b>Corral Hospital, S.</b>	SP1/d2d3-121
<b>Cacho, L.</b>	P1/d2d3-058	<b>Corredor Andrés, B.</b>	SP1/d2d3-150
<b>Cahís Veia, N.</b>	O2/d2-016, SP1/d2d3-167	<b>Corripio, R.</b>	O2/d2-016, SP1/d2d3-125, SP1/d2d3-167
<b>Caimari Jaume, M.</b>	PP1/d3-005, SP1/d2d3-134, SP1/d2d3-185, SP1/d2d3-189	<b>Cortázar Rocandio, G.</b>	P1/d2d3-091
<b>Calero Polanco, A.</b>	P1/d2d3-030, SP1/d2d3-144	<b>Cortesi Ranzanici, A.</b>	P1/d2d3-045
<b>Calvo Rigual, F.</b>	P1/d2d3-095	<b>Costa Ramírez, A.</b>	SP1/d2d3-148
<b>Camacho Lozano, L.</b>	P1/d2d3-033, P1/d2d3-097, SP1/d2d3-155	<b>Costán Galicia, J.</b>	SP1/d2d3-144
<b>Camarena Pavón, N.</b>	O1/d2-002	<b>Cristina Mínguez, A.</b>	P1/d2d3-051
<b>Campos Barros, A.</b>	M2/d3-003, O3/d3-018, P1/d2d3-085, SP1/d2d3-122	<b>Cruz Almaraz, M.</b>	P1/d2d3-058
<b>Campos Martorell, A.</b>	M2/d3-002, O3/d3-017, P1/d2d3-011, P1/d2d3-066, P1/d2d3-079, P1/d2d3-114, PP1/d3-003, SP1/d2d3-151, SP1/d2d3-171, SP1/d2d3-199	<b>Cruz Rojo, J.</b>	P1/d2d3-053, P1/d2d3-101, SP1/d2d3-173, SP1/d2d3-183
<b>Canals Candela, F.</b>	P1/d2d3-118	<b>Cuadra Aguirre, A.</b>	P1/d2d3-048
<b>Cancela Muñoz, V.</b>	O4/d3-027	<b>Cuadrado Piqueras, L.</b>	P1/d2d3-054
<b>Cancho Candela, R.</b>	SP1/d2d3-157	<b>Cuesta Peredo, A.</b>	SP1/d2d3-153
<b>Canestrino, G.</b>	P1/d2d3-104	<b>Cuscó Fernández, M.J.</b>	SP1/d2d3-154
<b>Cánovas Sánchez, L.</b>	P1/d2d3-026, SP1/d2d3-136		

**D**

**Damas Medina, M.** SP1/d2d3-142  
**Dapena Díaz, JI.** P1/d2d3-079  
**Dattani, M.** SP1/d2d3-178  
**De Arriba Muñoz, A.** E2/d3-002, O1/d2-006, O2/d2-013, O4/d3-027, O4/d3-028, P1/d2d3-052, P1/d2d3-054, SP1/d2d3-141, SP1/d2d3-170  
**De Damas Medina, M.** SP1/d2d3-140  
**De La Camara Moraño, C.** P1/d2d3-033, P1/d2d3-097, SP1/d2d3-155, SP1/d2d3-177  
**De La Cruz Moreno, J.** SP1/d2d3-136  
**De La Mata Franco, G.** SP1/d2d3-139  
**De La Oliva Senovilla, P.** P1/d2d3-055  
**De La Serna, M.** O4/d3-032  
**De La Torre Gómez, C.** O1/d2-005  
**De La Torre Santos, S.I.** SP1/d2d3-121  
**De Lamas Pérez, C.** P1/d2d3-022  
**De Los Santos Mata, M.** P1/d2d3-091  
**De Mingo Alemany, C.** P1/d2d3-012, P1/d2d3-060, SP1/d2d3-137  
**De Murcia Lemauiel, S.** P1/d2d3-035  
**De Sotto Esteban, D.** PP1/d3-005  
**De Toro Codes, M.** P1/d2d3-026, SP1/d2d3-136  
**De Vicuña, S.G.** P1/d2d3-048, P1/d2d3-048  
**De Zegher, F.** O1/d2-008  
**Del Hoyo Moracho, M.** O3/d3-024  
**Del Pozo, A.** O3/d3-018, O4/d3-025, P1/d2d3-074, P1/d2d3-085, SP1/d2d3-122  
**Díaz De Bustamante, A.** O3/d3-018  
**Díaz González, C.** O2/d2-009  
**Díaz Roldán, F.** P1/d2d3-110, P1/d2d3-111, PP1/d3-004  
**Díaz Soto, G.** O3/d3-019  
**Díaz, M.** P1/d2d3-105, P1/d2d3-117, SP1/d2d3-175, SP1/d2d3-179, SP1/d2d3-207  
**Díaz-Cano Carmona, E.** SP1/d2d3-190, SP1/d2d3-198, SP1/d2d3-206  
**Díez Bayona, V.** SP1/d2d3-130, SP1/d2d3-194  
**Díez Delgado-Rubio, J.** SP1/d2d3-145  
**Díez López, I.** O3/d3-024, O4/d3-027, P1/d2d3-047, P1/d2d3-051, SP1/d2d3-126, SP1/d2d3-149  
**Díez Sebastián, J.** O2/d2-009  
**Domenech Terricabras, P.** SP1/d2d3-148  
**Domínguez Frejo, B.** P1/d2d3-048  
**Domínguez García, A.** P1/d2d3-115, SP1/d2d3-135  
**Dominguez Riscart, J.** O3/d3-022, P1/d2d3-055  
**Donate Legaz, JM.** P1/d2d3-035  
**Dorca Vila, J.** P1/d2d3-090  
**Dore Reyes, M.** SP1/d2d3-132  
**Dulín Iñiguez, E.** P1/d2d3-100  
**Dunger, D.** O2/d2-014  
**Durá Travé, T.** M1/d2-002, P1/d2d3-029, SP1/d2d3-120, SP1/d2d3-169  
**Duran Terradez, M.** P1/d2d3-027

**E**

**E Heath, K.** P1/d2d3-077, SP1/d2d3-124, SP1/d2d3-147, SP1/d2d3-192

**Echeverría Fernández, M.** SP1/d2d3-166, SP1/d2d3-201  
**Egea Gil, M.** P1/d2d3-026  
**Eguizabal Argaiz, C.** M1/d2-003  
**Elorza Fernández, M.** O2/d2-009  
**Escanciano García, Y.** P1/d2d3-048  
**Escartín Martínez, R.** SP1/d2d3-125  
**Escribano García, C.** SP1/d2d3-157  
**Escribano Muñoz, A.** P1/d2d3-025, P1/d2d3-059  
**Escribano Subías, J.** P1/d2d3-018  
**Espada Saénz, M.** O1/d2-004  
**Espino, R.** P1/d2d3-069  
**Espinosa Román, L.** O3/d3-022  
**Esquivias Asenjo, M.** SP1/d2d3-138  
**Esteban Salan, M.** P1/d2d3-078, P1/d2d3-112, SP1/d2d3-161  
**Esteban Sanz, R.** SP1/d2d3-139, SP1/d2d3-204  
**Esteve, I.** P1/d2d3-058  
**Estrada Fernández, J.** P1/d2d3-023  
**Etxebarria Larrea, C.** P1/d2d3-048  
**Ezquieta Zubicaray, B.** P1/d2d3-103, SP1/d2d3-191

**F**

**Fábregas Martori, A.** SP1/d2d3-171, SP1/d2d3-199  
**Faus Pérez, A.** P1/d2d3-117  
**Feil, R.** O2/d2-014  
**Fellici, C.** P1/d2d3-048  
**Feliu Rovira, A.** P1/d2d3-018, P1/d2d3-045  
**Fernández Alonso, A.** P1/d2d3-048  
**Fernández Cancio, M.** O4/d3-025, P1/d2d3-070, P1/d2d3-114  
**Fernández Fernández, M.** P1/d2d3-080, SP1/d2d3-165  
**Fernández González, A.** P1/d2d3-049, P1/d2d3-050  
**Fernández Hernández, E.** SP1/d2d3-182  
**Fernández Llamas, M.** O1/d2-002  
**Fernández Lorenzo, JR.** P1/d2d3-096  
**Fernández Martínez, P.** P1/d2d3-099, SP1/d2d3-191  
**Fernández Peña, L.** O3/d3-018  
**Fernández Pérez, C.** O2/d2-009  
**Fernández Ramos, C.** O4/d3-027, P1/d2d3-058, P1/d2d3-069, PP1/d3-005  
**Fernández Rodríguez, A.N.** P1/d2d3-044, SP1/d2d3-165, SP1/d2d3-180, SP1/d2d3-184  
**Fernández Tenreiro, M.C.** SP1/d2d3-142  
**Fernández Villar, A.M.** SP1/d2d3-165  
**Fernández, E.** O3/d3-018  
**Fernández-Quintela, A.** O3/d3-024  
**Fernández-Somoano, A.** P1/d2d3-057  
**Ferragut Ferretjans, F.** SP1/d2d3-204  
**Ferrán Rosés, F.** P1/d2d3-117  
**Ferrández Berenguer, M.J.** PP1/d3-002  
**Ferreira Cerdán, A.** SP1/d2d3-122  
**Ferrer Lozano, M.** E2/d3-002, O1/d2-006, O2/d2-013, O3/d3-020, O4/d3-028, P1/d2d3-014, P1/d2d3-052, PP1/d3-007, SP1/d2d3-141  
**Fesco Vilchez, M.** SP1/d2d3-128  
**Fidalgo Alonso, A.** O3/d3-021  
**Floriano Ramos, B.** P1/d2d3-052, P1/d2d3-054, SP1/d2d3-141  
**Floristán Resa, P.** SP1/d2d3-130, SP1/d2d3-194  
**Flück, C.** P1/d2d3-058  
**Fonolleda, M.** O1/d2-003

<b>Forga Llenas, L.</b>	P1/d2d3-058, SP1/d2d3-120	<b>Germil Ares, I.N.</b>	P1/d2d3-019
<b>Freijo Martín, C.</b>	P1/d2d3-020, SP1/d2d3-172, SP1/d2d3-197	<b>Gil Cardona, R.</b>	SP1/d2d3-198
<b>Fresco Vilches, M.</b>	SP1/d2d3-133	<b>Gil Poch, E.</b>	O1/d2-002, P1/d2d3-010, P1/d2d3-032
<b>Fuentes Castelló, M.A.</b>	O2/d2-015, PP1/d3-002, SP1/d2d3-152, SP1/d2d3-158	<b>Gil, M.</b>	O2/d2-015, P1/d2d3-039, PP1/d3-002
<b>G</b>			
<b>Gabau, E.</b>	O2/d2-016	<b>Giménez Garulo, A.</b>	SP1/d2d3-170
<b>Gacimartín Valle, P.</b>	P1/d2d3-075, SP1/d2d3-205	<b>Ginovart Galiana, G.</b>	P1/d2d3-116
<b>Galán Bueno, L.</b>	P1/d2d3-010, P1/d2d3-032	<b>Girardot, M.</b>	O2/d2-014
<b>Galán Gómez, E.</b>	P1/d2d3-010, P1/d2d3-032	<b>Girón Del Río, R.</b>	SP1/d2d3-150, SP1/d2d3-174
<b>Gallego Mingo, N.</b>	SP1/d2d3-168, SP1/d2d3-185, SP1/d2d3-189	<b>Gispert Saüch, M.</b>	P1/d2d3-110
<b>Gallego-Escuredo, J.M.</b>	O1/d2-008	<b>Golmayo, L.</b>	P1/d2d3-040, P1/d2d3-098
<b>Gallinas Victoriano, F.</b>	SP1/d2d3-169	<b>Gómez De Segura, R.</b>	O3/d3-024
<b>Garagorri Arregi, R.</b>	P1/d2d3-048	<b>Gómez Díaz, D.</b>	SP1/d2d3-159
<b>García Barcina, MJ.</b>	SP1/d2d3-149	<b>Gómez Gila, A.L.</b>	E2/d3-003, P1/d2d3-076, PP1/d3-005
<b>García Bermejo, A.</b>	P1/d2d3-092	<b>Gómez Llorente, JI.</b>	SP1/d2d3-145, SP1/d2d3-196
<b>García Borau, MJ.</b>	P1/d2d3-116	<b>Gómez Recio, L.</b>	P1/d2d3-015, P1/d2d3-016, P1/d2d3-017, P1/d2d3-061
<b>García Calvo, S.</b>	O3/d3-019	<b>Gómez Sanz, A.</b>	P1/d2d3-095
<b>García Castaño, A.</b>	P1/d2d3-073, P1/d2d3-078, PP1/d3-005	<b>Gómez, O.</b>	PP1/d3-008
<b>García Cruz, L.</b>	SP1/d2d3-135	<b>Gondra Sangroniz, L.</b>	O3/d3-021
<b>García Cuartero, B.</b>	P1/d2d3-080, P1/d2d3-103, PP1/d3-005	<b>González Carrillo, E.</b>	P1/d2d3-021, SP1/d2d3-159
<b>García García, E.</b>	SP1/d2d3-198	<b>González Casado, I.</b>	M2/d3-003, O1/d2-005, O3/d3-018, O3/d3-022, O4/d3-025, O4/d3-026, O4/d3-029, P1/d2d3-037, P1/d2d3-055, P1/d2d3-070, P1/d2d3-074, P1/d2d3-081, P1/d2d3-084, P1/d2d3-085, P1/d2d3-109, P1/d2d3-113, SP1/d2d3-122, SP1/d2d3-131, SP1/d2d3-132, SP1/d2d3-143
<b>García García, G.</b>	SP1/d2d3-170	<b>González De Buitrago Amigo, J.</b>	O1/d2-002, P1/d2d3-038
<b>García González, N.</b>	P1/d2d3-063	<b>González Díaz, J.P.</b>	P1/d2d3-021, SP1/d2d3-159
<b>García Iglesias, D.</b>	P1/d2d3-016, P1/d2d3-017	<b>González Diego, D.</b>	P1/d2d3-065
<b>García Lacalle, C.</b>	P1/d2d3-080	<b>González Frutos, T.</b>	PP1/d3-005
<b>García Martínez, E.</b>	P1/d2d3-097	<b>González García, F.</b>	SP1/d2d3-170
<b>García Miguel, A.</b>	P1/d2d3-031, P1/d2d3-106, SP1/d2d3-142, SP1/d2d3-156	<b>González Jimeno, A.</b>	P1/d2d3-092
<b>García Miñaur De La Rica, S.</b>	P1/d2d3-109	<b>González Morlà, J.</b>	SP1/d2d3-160, SP1/d2d3-193, SP1/d2d3-202
<b>García Molina, D.</b>	P1/d2d3-026	<b>González Ruiz De León, E.</b>	P1/d2d3-099, P1/d2d3-100
<b>García Navas, P.</b>	P1/d2d3-056	<b>González Vacas, P.</b>	O1/d2-002
<b>García Pérez, C.</b>	SP1/d2d3-190, SP1/d2d3-198, SP1/d2d3-206	<b>González Vergaz, A.</b>	P1/d2d3-080, P1/d2d3-103
<b>García Rastrilla, R.</b>	P1/d2d3-028, P1/d2d3-087, SP1/d2d3-163	<b>González, P.</b>	P1/d2d3-067
<b>García Saiz, M.M.</b>	P1/d2d3-021	<b>González-Domínguez, A.</b>	P1/d2d3-046
<b>García Spencer, S.</b>	SP1/d2d3-190	<b>González-Domínguez, R.</b>	P1/d2d3-046
<b>García Urruzola, F.</b>	P1/d2d3-063	<b>González-Lamuño Sanchís, C.</b>	O3/d3-019, SP1/d2d3-205
<b>García Valle, S.</b>	SP1/d2d3-162	<b>González-Valcárcel</b>	
<b>García Villarino, M.</b>	P1/d2d3-057	<b>Sánchez-Puelles, J.</b>	SP1/d2d3-195
<b>García, A.</b>	P1/d2d3-058	<b>Gonzalo Pascual, H.</b>	SP1/d2d3-154
<b>García, C.</b>	P1/d2d3-117	<b>Gorostiza Hormaetxe, I.</b>	P1/d2d3-048
<b>García, L.</b>	P1/d2d3-115	<b>Gotor Gil, M.</b>	P1/d2d3-090
<b>García, M.</b>	P1/d2d3-074	<b>Granada, ML.</b>	O2/d2-012, P1/d2d3-068
<b>García-Castaño, A.</b>	P1/d2d3-069	<b>Granados Molina, A.</b>	SP1/d2d3-195
<b>García-García, E.</b>	SP1/d2d3-190, SP1/d2d3-206	<b>Grande Herrero, L.</b>	P1/d2d3-088
<b>García-Guereta Silva, L.</b>	P1/d2d3-081	<b>Grau Montero, S.</b>	P1/d2d3-102, PP1/d3-002
<b>García-Vao Bel, C.</b>	P1/d2d3-024, SP1/d2d3-186	<b>Grau, G.</b>	O1/d2-004, O3/d3-021, O3/d3-023, O4/d3-027, P1/d2d3-058, P1/d2d3-078, P1/d2d3-107, P1/d2d3-112, PP1/d3-005, SP1/d2d3-161, SP1/d2d3-162
<b>Garmendia Amunarriz, M.</b>	SP1/d2d3-197		
<b>Garzón Lorenzo, L.</b>	P1/d2d3-053, P1/d2d3-101, SP1/d2d3-129, SP1/d2d3-173, SP1/d2d3-183		
<b>Gastón Téllez, R.</b>	P1/d2d3-012, P1/d2d3-060, P1/d2d3-083, SP1/d2d3-123, SP1/d2d3-137		
<b>Gavela Pérez, T.</b>	O4/d3-030, P1/d2d3-009		
<b>Gaztambide Sáenz, S.</b>	PP1/d3-001		



<b>Greenbaum, C.J.</b>	C3/d3-001	<b>Jiménez González, E.</b>	SP1/d2d3-166
<b>Gregorio Oliva García, J.</b>	P1/d2d3-071	<b>Jiménez Hinojosa, J.</b>	SP1/d2d3-140
<b>Gros Subias, L.</b>	SP1/d2d3-171	<b>Jimenez Martínez, J.</b>	SP1/d2d3-154
<b>Grupo Colaborativo de Adenomas Hipofisarios</b>	PP1/d3-001, PP1/d3-001	<b>Jiménez, P.</b>	P1/d2d3-074
<b>Grupo de Endocrinología</b>	P1/d2d3-073	<b>Jiménez-Castellanos</b>	
<b>Grupo Genoi</b>	SP1/d2d3-146	<b>Holgado, L.</b>	P1/d2d3-092
<b>Grupo RenalTube</b>	P1/d2d3-073	<b>Jiménez-Chillaron, J.</b>	P1/d2d3-043
<b>Güemes Hidalgo, M.</b>	P1/d2d3-100	<b>Kadaouy, M.</b>	O3/d3-018
<b>Guerra, A.</b>	P1/d2d3-117		
	O3/d3-018, O4/d3-025,	<b>L</b>	
	O4/d3-029, P1/d2d3-070,	<b>Labarta Aizpún, JI.</b>	E2/d3-002, O1/d2-006,
	P1/d2d3-084, P1/d2d3-085,		O2/d2-013, O4/d3-028,
<b>Guerrero Fernández, J.</b>	P1/d2d3-113, SP1/d2d3-132		P1/d2d3-052, P1/d2d3-054,
			PP1/d3-007, SP1/d2d3-170
<b>H</b>			P1/d2d3-047
<b>Hawkins Solís, M.M.</b>	O4/d3-032	<b>Labayen, I.</b>	
<b>Heath, K.E.</b>	O1/d2-005, O4/d3-026,	<b>Lacámara Ormaechea, N.</b>	P1/d2d3-040, P1/d2d3-098
	O4/d3-031, P1/d2d3-038,	<b>Lahilla Cuello, L.</b>	P1/d2d3-052, P1/d2d3-054,
	SP1/d2d3-131		SP1/d2d3-141
<b>Heras Martin, E.</b>	SP1/d2d3-176	<b>Lancho Monreal, EM.</b>	SP1/d2d3-186
<b>Hermoso López, F.</b>	O3/d3-018	<b>Lara Orejas, E.</b>	P1/d2d3-022, P1/d2d3-077
<b>Hernández Carbonell, M.</b>	P1/d2d3-094	<b>Larramona Ballarín, G.</b>	O3/d3-020, P1/d2d3-014
<b>Hernández Cerdeño, MI.</b>	P1/d2d3-067	<b>Latorre Martínez, E.</b>	P1/d2d3-018, P1/d2d3-045
<b>Hernández Díaz, C.</b>	SP1/d2d3-204	<b>Lázaro Rodríguez, I.</b>	P1/d2d3-053, P1/d2d3-101
<b>Hernández Pérez, S.</b>	PP1/d3-003	<b>Leal Witt, MJ.</b>	P1/d2d3-041
<b>Hernández Villarroel, AC.</b>	P1/d2d3-094	<b>Lechuga Sancho, A.</b>	O2/d2-015, O4/d3-031,
<b>Hernando Acero, I.</b>	P1/d2d3-063		P1/d2d3-046, P1/d2d3-065,
<b>Herráiz, G.</b>	P1/d2d3-039	<b>Ledro Carabaño, C.</b>	P1/d2d3-089, PP1/d3-002
<b>Herrera Gómez, P.</b>	P1/d2d3-048	<b>Leis, R.</b>	P1/d2d3-026
<b>Herrero Álvarez, M.C.</b>	SP1/d2d3-201		O2/d2-015, P1/d2d3-039,
<b>Herrero García, A.</b>	P1/d2d3-093, SP1/d2d3-153	<b>Leiva Gea, I.</b>	PP1/d3-002
<b>Herrero Goñi, M.</b>	O3/d3-021	<b>Léniz Rodríguez, A.</b>	SP1/d2d3-140
<b>Hervas Masip, D.</b>	SP1/d2d3-168, SP1/d2d3-185	<b>León Cariñena, S.</b>	O3/d3-024
<b>Hidalgo Santos, A.D.</b>	SP1/d2d3-137		P1/d2d3-012, P1/d2d3-060,
<b>Hinojosa Mateo, CM.</b>	SP1/d2d3-186		P1/d2d3-083, SP1/d2d3-123,
<b>Hisado Oliva, A.</b>	SP1/d2d3-131	<b>León Falconi, JI.</b>	SP1/d2d3-137
<b>Huertes Díaz, B.</b>	P1/d2d3-088	<b>León Morillo, R.</b>	SP1/d2d3-188
<b>Huidobro Fernández, B.</b>	P1/d2d3-036, P1/d2d3-063,	<b>León Sánchez, MI.</b>	P1/d2d3-091, SP1/d2d3-192
	SP1/d2d3-164	<b>Lerin, C.</b>	O2/d2-011
<b>I</b>		<b>Lerma Roso, L.</b>	P1/d2d3-041, P1/d2d3-043
<b>Ibáñez Toda, L.</b>	O1/d2-007, O1/d2-008,	<b>Librán Peña, A.</b>	P1/d2d3-053
	O2/d2-010, O2/d2-014,	<b>Linglart, A.</b>	SP1/d2d3-157
	P1/d2d3-042, P1/d2d3-104,	<b>Lizarraga Mollinedo, E.</b>	C2/d2-001
	P1/d2d3-110, P1/d2d3-117,		O1/d2-007, O2/d2-010,
	PP1/d3-004		P1/d2d3-042, P1/d2d3-110,
<b>Ibáñez Llorente, R.</b>	SP1/d2d3-139		P1/d2d3-111, PP1/d3-004
<b>Iglesias Blázquez, C.</b>	P1/d2d3-044	<b>Lizarralde Atristain, E.</b>	O4/d3-027, P1/d2d3-107,
<b>Iglesias Gonzales, B.</b>	SP1/d2d3-151		P1/d2d3-108
<b>Itza Martín, N.</b>	O3/d3-022, O4/d3-025,	<b>Llado, M.</b>	O2/d2-010
	P1/d2d3-037, P1/d2d3-055,	<b>Llano Rivas, I.</b>	P1/d2d3-038
	P1/d2d3-081, P1/d2d3-084,	<b>Llorente Cereza, M.</b>	P1/d2d3-030, SP1/d2d3-144
	P1/d2d3-113	<b>Llorente Herrero, E.</b>	SP1/d2d3-163
<b>Izquierdo Fos, I.</b>	P1/d2d3-118	<b>Lobato Vidal, N.</b>	O3/d3-018, P1/d2d3-085
		<b>Loidi, L.</b>	P1/d2d3-064
<b>J</b>		<b>Lois Bouzas, T.</b>	P1/d2d3-019
<b>Javaloyes Soler, G.</b>	SP1/d2d3-121	<b>López Barrena, N.</b>	P1/d2d3-088, SP1/d2d3-138,
<b>Jiménez Crespo, B.</b>	P1/d2d3-105, SP1/d2d3-175,		SP1/d2d3-181
	SP1/d2d3-179, SP1/d2d3-207	<b>López Bermejo, A.</b>	O1/d2-007, O1/d2-008,
<b>Jiménez De Los Santos, C.</b>	SP1/d2d3-207		O2/d2-010, O2/d2-014,
<b>Jiménez Fernández, E.</b>	P1/d2d3-105, SP1/d2d3-175,		P1/d2d3-042, P1/d2d3-110,
	SP1/d2d3-179		P1/d2d3-111, PP1/d3-004,
<b>Jiménez Fernández, E.</b>	SP1/d2d3-207	<b>López Capapé, M.</b>	SP1/d2d3-176, SP1/d2d3-193
		<b>López Fernández, C.</b>	SP1/d2d3-154
			P1/d2d3-118, SP1/d2d3-152



**Morales Pérez, C.**  
**Morell Azanza, L.**  
**Moreno Carbonell, V.**  
**Moreno Macián, F.**

**Moreno Villamil, E.**  
**Moreno, JC.**  
**Moreno, LA.**  
**Morientes Carbajo, O.**  
**Mulero Collantes, I.**  
**Muñoz Cacho, P.**  
**Muñoz Calvo, M.T.**  
**Muñoz García, N.**  
**Muñoz Martínez, P.**

**Muñoz Pérez, S.**  
**Muñoz Rodríguez, JR.**  
**Murcia Clemente, L.**  
**Murillo, M.**

**Murjani Barwani, H.**

## N

**Naranjo González, C.**  
**Narvaez Echeverri, J.M.**  
**Narváez Manjarres, P.**  
**Navarro Moreno, C.**  
**Nieto-Moragas, J.**  
**Nieves Gil, A.**  
**Novalbos Ruiz, J.P.**  
**Nóvoa Medina, Y.**  
**Nunes Cabrera, T.**  
**Núñez Estévez, M.**  
**Núñez Fernández, A.**  
**Núñez García, B.**  
**Núñez Rebollo, T.**  
**Núñez Rodríguez, F.J.**

## O

**Obon Ferrer, M.**  
**Ocaña, C.**  
**Ochotorena EliceGUI, A.**  
**Ojeda Rodríguez, A.**  
**Oliver Olid, A.**  
**Oriola Ambròs, J.**  
**Orós Milián, M.E.**

**Ortega Navaridas, M.**  
**Ortega, F.**  
**Ortí Martínez, P.**  
**Ortiz, A.**  
**Oses, M.**

## P

**Pacheco González, R.M.**  
**Padín Vázquez, V.M.**  
**Padros Fornieles, C.**  
**Palenzuela Revuelta, I.**  
**Palomares Bralo, M.**

P1/d2d3-091, SP1/d2d3-192  
 SP1/d2d3-146  
 P1/d2d3-032  
 P1/d2d3-012, P1/d2d3-060,  
 P1/d2d3-083, SP1/d2d3-123,  
 SP1/d2d3-137  
 SP1/d2d3-176  
 P1/d2d3-074, PP1/d3-008  
 P1/d2d3-039  
 P1/d2d3-108  
 SP1/d2d3-157  
 P1/d2d3-020, SP1/d2d3-172  
 P1/d2d3-075, SP1/d2d3-174  
 P1/d2d3-108  
 P1/d2d3-031, P1/d2d3-035,  
 P1/d2d3-106, SP1/d2d3-156  
 O1/d2-002  
 O2/d2-011  
 SP1/d2d3-152  
 O1/d2-003, O2/d2-012,  
 P1/d2d3-068, P1/d2d3-069  
 SP1/d2d3-128, SP1/d2d3-133

**Palomo Atance, E.**

**Pan Villalobos, J.**  
**Pareja Bosch, A.**

**Parra Rodríguez, A.**  
**Pascual Archilla, A.**

**Pascual Moreno, P.**  
**Pastor Rosado, J.**

**Pellicer Martínez, A.**  
**Peñafiel Freire, DM.**

**Pereda Aguirre, A.**

**Pérez Campos, D.**

**Pérez De Nancrales Leal, G.**  
 E1/d2-001, P1/d2d3-036,  
 P1/d2d3-058, P1/d2d3-073,  
 SP1/d2d3-124  
 P1/d2d3-024, SP1/d2d3-186  
 SP1/d2d3-205  
 P1/d2d3-048  
 P1/d2d3-033, P1/d2d3-097,  
 SP1/d2d3-155, SP1/d2d3-177  
 O4/d3-027  
 SP1/d2d3-195  
 SP1/d2d3-125, SP1/d2d3-167  
 O4/d3-030, P1/d2d3-009,  
 P1/d2d3-087  
 O4/d3-032  
 O2/d2-016  
 P1/d2d3-048  
 O2/d2-014  
 O3/d3-024  
 P1/d2d3-117  
 P1/d2d3-035  
 P1/d2d3-044  
 SP1/d2d3-202  
 P1/d2d3-045  
 P1/d2d3-027  
 O1/d2-007  
 P1/d2d3-064  
 P1/d2d3-091  
 P1/d2d3-095  
 P1/d2d3-018  
 P1/d2d3-071, SP1/d2d3-128,  
 SP1/d2d3-133  
 PP1/d3-001, SP1/d2d3-161,  
 SP1/d2d3-162  
 O3/d3-024  
 SP1/d2d3-204  
 SP1/d2d3-197  
 P1/d2d3-075, SP1/d2d3-150,  
 SP1/d2d3-174  
 SP1/d2d3-146, SP1/d2d3-188  
 PP1/d3-006  
 O2/d2-014, P1/d2d3-042,  
 P1/d2d3-111  
 O4/d3-031, P1/d2d3-015,  
 P1/d2d3-016, P1/d2d3-017,  
 P1/d2d3-067  
 SP1/d2d3-139, SP1/d2d3-183,  
 SP1/d2d3-195, SP1/d2d3-200  
 P1/d2d3-016

**Pérez Méndez, C.**

**Pérez Pascual, M.**

**Pérez Sánchez, J.**

**Pérez Segura, P.**

**Pérez Seoane, B.**  
**Pérez, J.**

**Periañez Ecenarro, G.**

**Petry, CJ.**

**Picón Montejo, M.**

**Pie, S.**

**Pina Molina, J.M.**

**Pineda, ME.**

**Plaja Rustein, A.**

**Plana Gil, N.**

**Plasencia Couchoud, A.**

**Platero Gutiérrez, E.**

**Pombo, M.**

**Ponce Delgado, S.**

**Pons Fernández, N.**

**Porcar Cardona, I.**

**Portela Liste, A.**

**Portillo Nájera, N.**

**Portillo, MP.**

**Portugal Rodríguez, R.**

**Pozas Mariscal, S.**

**Pozo Román, J.**

**Prados Ruiz De Almirón, M.**

**Prat, J.**

**Prats Puig, A.**

**Prieto Matos, P.**

**Puente Ubierna, L.**

**Puertas Martínez, B.**

O2/d2-011, O2/d2-015,  
 PP1/d3-002  
 P1/d2d3-025  
 SP1/d2d3-190, SP1/d2d3-198,  
 SP1/d2d3-206  
 P1/d2d3-015, P1/d2d3-017  
 P1/d2d3-118, SP1/d2d3-152,  
 SP1/d2d3-158  
 O1/d2-002  
 P1/d2d3-118, SP1/d2d3-152,  
 SP1/d2d3-158  
 O2/d2-009  
 SP1/d2d3-169  
 SP1/d2d3-124  
 O3/d3-024  
 E1/d2-001, P1/d2d3-036,  
 P1/d2d3-058, P1/d2d3-073,  
 SP1/d2d3-124  
 P1/d2d3-024, SP1/d2d3-186  
 SP1/d2d3-205  
 P1/d2d3-048  
 P1/d2d3-033, P1/d2d3-097,  
 SP1/d2d3-155, SP1/d2d3-177  
 O4/d3-027  
 SP1/d2d3-195  
 SP1/d2d3-125, SP1/d2d3-167  
 O4/d3-030, P1/d2d3-009,  
 P1/d2d3-087  
 O4/d3-032  
 O2/d2-016  
 P1/d2d3-048  
 O2/d2-014  
 O3/d3-024  
 P1/d2d3-117  
 P1/d2d3-035  
 P1/d2d3-044  
 SP1/d2d3-202  
 P1/d2d3-045  
 P1/d2d3-027  
 O1/d2-007  
 P1/d2d3-064  
 P1/d2d3-091  
 P1/d2d3-095  
 P1/d2d3-018  
 P1/d2d3-071, SP1/d2d3-128,  
 SP1/d2d3-133  
 PP1/d3-001, SP1/d2d3-161,  
 SP1/d2d3-162  
 O3/d3-024  
 SP1/d2d3-204  
 SP1/d2d3-197  
 P1/d2d3-075, SP1/d2d3-150,  
 SP1/d2d3-174  
 SP1/d2d3-146, SP1/d2d3-188  
 PP1/d3-006  
 O2/d2-014, P1/d2d3-042,  
 P1/d2d3-111  
 O4/d3-031, P1/d2d3-015,  
 P1/d2d3-016, P1/d2d3-017,  
 P1/d2d3-067  
 SP1/d2d3-139, SP1/d2d3-183,  
 SP1/d2d3-195, SP1/d2d3-200  
 P1/d2d3-016

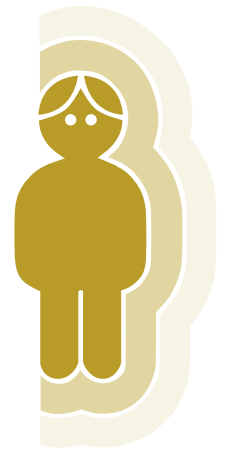
<b>Puerto Carranza, E.</b>	SP1/d2d3-176	<b>Rodríguez González, A.</b>	O2/d2-011
<b>Puerto Morlán, J.</b>	O3/d3-021, O3/d3-023, P1/d2d3-078, P1/d2d3-112	<b>Rodríguez Hernández, C.</b>	SP1/d2d3-135
<b>Pueyo Agudo, E.</b>	SP1/d2d3-140	<b>Rodríguez Lázaro, L.</b>	O1/d2-006, O4/d3-028
<b>Puga González, B.</b>	M2/d3-002	<b>Rodríguez Martínez, M.</b>	P1/d2d3-060
<b>Q</b>		<b>Rodríguez Pena, R.</b>	P1/d2d3-109, SP1/d2d3-122
<b>Quintanilla Sánchez, M.</b>	P1/d2d3-048	<b>Rodríguez Quintana, A.</b>	SP1/d2d3-126
<b>Quinteiro González, S.</b>	P1/d2d3-115, SP1/d2d3-135	<b>Rodríguez Sánchez, A.</b>	P1/d2d3-049, P1/d2d3-050, P1/d2d3-099, P1/d2d3-100, SP1/d2d3-191
<b>Quiñones Torrelo, C.</b>	P1/d2d3-093		P1/d2d3-069
<b>Quiroga De Castro, A.</b>	P1/d2d3-076, SP1/d2d3-190, SP1/d2d3-198, SP1/d2d3-206	<b>Rodríguez, A.</b>	O1/d2-003
<b>Quiroga González, R.</b>	P1/d2d3-044, SP1/d2d3-165, SP1/d2d3-180, SP1/d2d3-184	<b>Rodríguez-Fernández, S.</b>	O1/d2-002
<b>R</b>		<b>Rojo Durán, I.</b>	SP1/d2d3-201
<b>Rabanal, I.</b>	P1/d2d3-074	<b>Román Pascual, A.</b>	P1/d2d3-025, P1/d2d3-059
<b>Raina, MB.</b>	P1/d2d3-068	<b>Romero Egea, M.J.</b>	SP1/d2d3-127
<b>Ramírez, J.</b>	O3/d3-018, O4/d3-031, P1/d2d3-038	<b>Romero Pérez, M.D.</b>	P1/d2d3-076, SP1/d2d3-206
<b>Ramón Krauel, M.</b>	E2/d3-001, P1/d2d3-041, P1/d2d3-043, P1/d2d3-104	<b>Romero Reina, R.</b>	O4/d3-031, P1/d2d3-040, P1/d2d3-098
<b>Ramos Arroyo, MA.</b>	SP1/d2d3-187	<b>Ros Pérez, P.</b>	P1/d2d3-090
<b>Redrado Giménez, O.</b>	O1/d2-006, O4/d3-028	<b>Rovira Girabal, N.</b>	SP1/d2d3-195, SP1/d2d3-200
<b>Regueras Santos, L.</b>	P1/d2d3-044, SP1/d2d3-165, SP1/d2d3-180, SP1/d2d3-184	<b>Royal Gómez, M.</b>	P1/d2d3-022, P1/d2d3-077
<b>Reinoso Zamora, E.</b>	P1/d2d3-023	<b>Ruibal Francisco, JI.</b>	P1/d2d3-056
<b>Reixach, J.</b>	P1/d2d3-042	<b>Ruiz Del Campo, M.</b>	SP1/d2d3-183, SP1/d2d3-195, SP1/d2d3-200
<b>Remesar, X.</b>	P1/d2d3-111	<b>Ruiz García, E.</b>	O4/d3-026
<b>Resola Camacho, R.</b>	SP1/d2d3-145, SP1/d2d3-196	<b>Ruiz Hernández, R.</b>	P1/d2d3-035
<b>Revorio González, JJ.</b>	P1/d2d3-056	<b>Ruiz Merino, G.</b>	O4/d3-031, P1/d2d3-046, P1/d2d3-065, P1/d2d3-089, PP1/d3-002
<b>Rey Cordo, CI.</b>	P1/d2d3-096	<b>Ruiz Ocaña, P.</b>	P1/d2d3-098
<b>Rial Rodríguez, JM.</b>	P1/d2d3-058, P1/d2d3-071, SP1/d2d3-128, SP1/d2d3-133	<b>Ruiz Serrano, A.</b>	SP1/d2d3-176
<b>Riaño Galán, I.</b>	P1/d2d3-036, P1/d2d3-057, P1/d2d3-063, SP1/d2d3-164	<b>Ruiz-Cuevas García, MP.</b>	P1/d2d3-039
<b>Ribó, S.</b>	P1/d2d3-043	<b>Rupérez, A.I.</b>	
<b>Rica Etxebarria, I.</b>	O1/d2-004, O3/d3-021, O3/d3-023, P1/d2d3-058, P1/d2d3-073, P1/d2d3-078, P1/d2d3-107, P1/d2d3-112, PP1/d3-001, PP1/d3-005, SP1/d2d3-161, SP1/d2d3-162	<b>S</b>	
<b>Riol Diego, M.</b>	SP1/d2d3-134	<b>Saba, E.</b>	P1/d2d3-023
<b>Rivera, J.</b>	O2/d2-016, SP1/d2d3-167	<b>Sagastizabal Cardelús, B.</b>	P1/d2d3-077, P1/d2d3-088, SP1/d2d3-138, SP1/d2d3-181
<b>Rivero, JM.</b>	O2/d2-015, P1/d2d3-024, P1/d2d3-028, P1/d2d3-082, P1/d2d3-086, P1/d2d3-087, P1/d2d3-103, SP1/d2d3-129, SP1/d2d3-163	<b>Salamanca Fresno, L.</b>	O3/d3-018, O4/d3-025, P1/d2d3-037, P1/d2d3-081, P1/d2d3-084, P1/d2d3-109, SP1/d2d3-131
<b>Robles Bauzá, J.</b>	SP1/d2d3-189	<b>Salazar Oliva, P.</b>	O4/d3-029, P1/d2d3-065, P1/d2d3-084, P1/d2d3-089, SP1/d2d3-202
<b>Roca Saladríguez, N.</b>	SP1/d2d3-148	<b>Salomón Estébanez, M.A.</b>	M2/d3-001
<b>Rodilla Rojo, E.N.</b>	P1/d2d3-015, P1/d2d3-016, P1/d2d3-017, P1/d2d3-061 P1/d2d3-099, P1/d2d3-100	<b>Salomón Moreno, B.</b>	P1/d2d3-034
<b>Rodríguez Arnao, D.</b>	P1/d2d3-045	<b>Salvador, H.</b>	PP1/d3-006
<b>Rodríguez Borjabad, C.</b>	M2/d3-003, SP1/d2d3-122	<b>Samper, M.P.</b>	P1/d2d3-039
<b>Rodríguez Contreras, J.</b>	P1/d2d3-022	<b>San Martín García, I.</b>	P1/d2d3-029
<b>Rodríguez De Mesa, MD.</b>	P1/d2d3-057	<b>San Martín, M.</b>	P1/d2d3-048, P1/d2d3-048
<b>Rodríguez Dehli, A.C.</b>	O3/d3-021, O3/d3-023, P1/d2d3-058, P1/d2d3-107, P1/d2d3-112, PP1/d3-005, SP1/d2d3-161	<b>Sánchez Del Pozo, J.</b>	P1/d2d3-038, P1/d2d3-053, P1/d2d3-101, SP1/d2d3-173, SP1/d2d3-183
<b>Rodríguez Estévez, A.</b>		<b>Sánchez Escudero, V.</b>	P1/d2d3-080, P1/d2d3-103
		<b>Sánchez Garre, C.</b>	O2/d2-015, P1/d2d3-102, PP1/d3-002
		<b>Sánchez Montañez, A.</b>	SP1/d2d3-151
		<b>Sánchez Moreno, S.</b>	P1/d2d3-015, P1/d2d3-061, P1/d2d3-067
		<b>Sánchez Salado, L.</b>	P1/d2d3-080
		<b>Sánchez Zahonero, J.</b>	P1/d2d3-093, SP1/d2d3-153
		<b>Sánchez-Galán, A.</b>	SP1/d2d3-132
		<b>Sánchez-Villares Lorenzo, C.</b>	P1/d2d3-067



<b>Sanchís Cortés, P.</b>	SP1/d2d3-134	<b>U</b>	
<b>Sanchis Plasencia, M.</b>	P1/d2d3-027	<b>Uribarri Yarza, N.</b>	O3/d3-021, O3/d3-023, P1/d2d3-112, SP1/d2d3-162
<b>Sandín Fernández, D.</b>	P1/d2d3-096	<b>Urretavizcaya Martínez, M.</b>	P1/d2d3-029
<b>Santamaría, J.</b>	P1/d2d3-058, P1/d2d3-069	<b>Urrutia Etxebarria, I.</b>	P1/d2d3-058, P1/d2d3-069, PP1/d3-005
<b>Santana Rodríguez, C.</b>	P1/d2d3-094		
<b>Santana, A.</b>	P1/d2d3-115	<b>V</b>	
<b>Santillan, C.</b>	O2/d2-012	<b>Vaca Barrios, A.</b>	P1/d2d3-082
<b>Santos Mata, M.A.</b>	SP1/d2d3-124, SP1/d2d3-192	<b>Valenzuela Palafol, M.</b>	SP1/d2d3-160
<b>Santos Rodríguez, F.</b>	SP1/d2d3-164	<b>Valiña Amado, L.</b>	SP1/d2d3-168
<b>Santos Simarro, F.</b>	O4/d3-031, P1/d2d3-109, SP1/d2d3-143, SP1/d2d3-184	<b>Valladares Díaz, A.I.</b>	P1/d2d3-094, SP1/d2d3-166
<b>Sanz Fernández, M.</b>	P1/d2d3-086, P1/d2d3-099, P1/d2d3-100, SP1/d2d3-191	<b>Vallespín, E.</b>	P1/d2d3-074, P1/d2d3-085, SP1/d2d3-122
<b>Sanz Gallur, J.</b>	P1/d2d3-095	<b>Vallespin, M.</b>	O3/d3-018
<b>Sarasua Miranda, A.</b>	O3/d3-024, P1/d2d3-051	<b>Valls Llussà, A.</b>	O2/d2-012
<b>Schwarz, M.</b>	P1/d2d3-046	<b>Vaquer Santamaría, J.M.</b>	SP1/d2d3-153
<b>Sebastiani, G.</b>	O1/d2-008, P1/d2d3-117	<b>Vázquez Martín, S.</b>	SP1/d2d3-205
<b>Segovia Orti, R.</b>	SP1/d2d3-168, SP1/d2d3-185, SP1/d2d3-189	<b>Vázquez Mato, B.</b>	P1/d2d3-019
<b>Segundo, C.</b>	P1/d2d3-046	<b>Vázquez, F.</b>	O1/d2-003
<b>Sellarès Casas, E.</b>	SP1/d2d3-148	<b>Vela, A.</b>	O1/d2-004, O3/d3-021, O3/d3-023, P1/d2d3-058, P1/d2d3-069, P1/d2d3-078, P1/d2d3-107, PP1/d3-005, SP1/d2d3-161, SP1/d2d3-162
<b>Sellers Carrera, M.</b>	O3/d3-022, P1/d2d3-037, P1/d2d3-055, P1/d2d3-081, P1/d2d3-113	<b>Vendrel Bayona, T.</b>	SP1/d2d3-160
<b>Sentchordi, L.</b>	O4/d3-025, O4/d3-031, P1/d2d3-038, SP1/d2d3-124, SP1/d2d3-147	<b>Ventura Correias, A.</b>	SP1/d2d3-181
<b>Seoane Cea, A.</b>	SP1/d2d3-128, SP1/d2d3-133	<b>Ventura Wichner, P.S.</b>	P1/d2d3-072
<b>Sidrach De Cardona Mora, L.</b>	P1/d2d3-040	<b>Vera Sáez-Benito, C.</b>	O2/d2-013, PP1/d3-007
<b>Sierra Córcos, C.</b>	SP1/d2d3-136	<b>Villalba, A.</b>	O1/d2-003
<b>Sola Mateos, A.</b>	SP1/d2d3-187	<b>Villamor Martín, R.</b>	SP1/d2d3-147
<b>Soriano Guillén, L.</b>	O4/d3-030, P1/d2d3-009	<b>Villarroya, F.</b>	O1/d2-008
<b>Soriano Vidal, F.J.</b>	P1/d2d3-095	<b>Villarroya, J.</b>	O1/d2-008
<b>Soto Gómez-Cambronero, J.</b>	P1/d2d3-034	<b>Vinuesa Jaca, A.</b>	O3/d3-021
<b>Soto Sánchez, B.</b>	P1/d2d3-088	<b>Vives-Pi, M.</b>	O1/d2-003
<b>Sousa Martins, A.</b>	SP1/d2d3-178	<b>X</b>	
<b>Suarez Berrio, A.</b>	SP1/d2d3-176	<b>Xargay Torrent, S.</b>	O1/d2-007, O2/d2-010, O2/d2-014, P1/d2d3-042, P1/d2d3-110, P1/d2d3-111, PP1/d3-004
<b>Suárez Ortega, L.</b>	P1/d2d3-013, P1/d2d3-104	<b>Y</b>	
<b>Susanna Calero, M.</b>	P1/d2d3-090	<b>Yayahoui Macías, R.</b>	SP1/d2d3-156
<b>T</b>		<b>Yebra Yebra, J.</b>	O4/d3-032
<b>Tardón, A.</b>	P1/d2d3-057	<b>Yesquen Salcedo, P.P.</b>	P1/d2d3-114, SP1/d2d3-199, SP1/d2d3-202
<b>Tarjuelo García, I.</b>	SP1/d2d3-154	<b>Yeste Fernández, D.</b>	M2/d3-002, O3/d3-017, P1/d2d3-011, P1/d2d3-066, P1/d2d3-070, P1/d2d3-079, P1/d2d3-114, SP1/d2d3-171, SP1/d2d3-199, SP1/d2d3-202
<b>Temboury Molina, C.</b>	SP1/d2d3-147	<b>Yeste González, S.</b>	SP1/d2d3-134
<b>Ternero Asenjo, R.</b>	SP1/d2d3-159	<b>Z</b>	
<b>Terradez Marco, P.</b>	P1/d2d3-027	<b>Zabaleta Jurio, J.</b>	M1/d2-002
<b>Terroba Seara, S.</b>	P1/d2d3-044	<b>Zapata Cejas, C.</b>	SP1/d2d3-152, SP1/d2d3-158
<b>Tibau, J.</b>	P1/d2d3-042	<b>Zazpe Cenoz, I.</b>	SP1/d2d3-120
<b>Tirado Capistros, M.</b>	P1/d2d3-116	<b>Zugazabeitia Irazabal, A.</b>	O3/d3-021
<b>Torrabías Rodas, M.</b>	SP1/d2d3-148		
<b>Torralbo Carmona, A.</b>	SP1/d2d3-203		
<b>Torres Lacruz, M.</b>	P1/d2d3-072		
<b>Torres Rico, M.</b>	P1/d2d3-105, SP1/d2d3-175, SP1/d2d3-179		
<b>Torres Torres, AR.</b>	P1/d2d3-026		
<b>Trebolazabala Quirante, N.</b>	P1/d2d3-048		
<b>Triana Junco, P.</b>	SP1/d2d3-132		
<b>Troyas Fernández</b>			
<b>De Garayalde, L.</b>	SP1/d2d3-130, SP1/d2d3-194		
<b>Trujillano Lidón, L.</b>	P1/d2d3-030, P1/d2d3-039		
<b>Tubau, C.</b>	O2/d2-016		

# Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2018

FUNDACIÓN SEEP



## Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la FSEEP

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan **DOS premios anuales**:
  - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 euros.
  - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 euros.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del 40 Congreso de la SEEP, que se celebrará en Bilbao del 16 al 18 de mayo de 2018.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.