



41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica



Madrid, 22-24 de mayo de 2019

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Congress 2019

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones



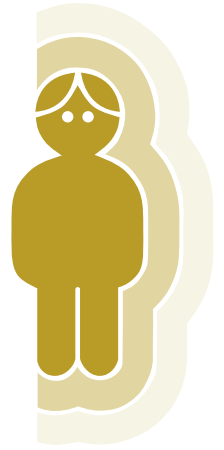
Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2019

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 41 Congreso de la SEEP, que se celebrará en Madrid del 22 al 24 de mayo de 2019.
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.

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Beatriz García Cuartero

Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales

María Alija Merillas

Roque Cardona Hernández

Concepción Fernández Ramos

41 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente

Jesús Argente Oliver

Vicepresidentes

M^a Teresa Muñoz Calvo

Jesús Pozo Roman

Secretaría

Gabriel Ángel Martos Moreno

Vocales

Raquel Barrio Castellanos

Vicente Barrios Sabador

Julie Ann Chowen

Jaime Cruz Rojo

Laura M^a Frago Fernández

Beatriz García Cuartero

Isabel González Casado

Amparo González Vergaz

Julio Guerrero Fernández

María Güemes Hidalgo

M^a Belén Roldán Martín

Purificación Ros Pérez

Jaime Sánchez del Pozo

M^a Dolores Rodríguez Arnau

M^a Desamparados Rodríguez Sánchez

Luis Salamanca Fresno

Leandro Soriano Guillén

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente

Beatriz García Cuartero

Vocales

Jesús Argente Oliver

Francisco Javier Arroyo

María Alijas Mejillas

Roque Cardona Hernández

Concepción Fernández Ramos

Marta Ferrer Lozano

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro Feijóo

Directores asociados

Laura Audí

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



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

© 2019 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 2019
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica
 Volumen 10
 Suplemento Congreso SEEP
 Mayo 2019
 Madrid

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

CONFERENCIA

- La Genética en la Endocrinología Pediátrica: Cambios en la conducta clínica.....5
Luis A. Pérez Jurado
 Diagnosis and research in children with proportionate short stature: Where are we?..... 10
Martin O. Savage

MESA REDONDA. AVANCES EN PATOLOGÍA PUBERAL

- Simposio SLEP-SEEP. Molecular Advances in Central Precocious Puberty..... 14
Ana Claudia Latronico
 Talla adulta en pacientes con Pubertad Precoz Central: Estudio PUBERE 17
Raquel Corripio Collado
 Molecular Basis of Delayed Puberty.....22
Leo Dunkel

MESA REDONDA. AVANCES EN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y BASES MOLECULARES

- Criterios diagnósticos y fundamentos moleculares del Síndrome de Silver-Russell.....25
Irène Netchine
 Diagnóstico clínico y molecular, cribado y manejo del síndrome de Beckwith-Wiedemann27
Jair Tenorio, Pedro Arias, Pablo Lapunzina
 Criterios diagnósticos y fundamentos moleculares del pseudohipoparatiroidismo y
 enfermedades relacionadas.....30
Guiomar Pérez de Nanclares Leal

ENCUENTRO CON EL EXPERTO

- Pequeño para la edad gestacional en Endocrinología Pediátrica.....33
Lourdes Ibáñez Toda
 Monitorización continua de glucosa intersticial y diabetes *mellitus* tipo 138
María Martín Frías

RESÚMENES

- Comunicaciones orales optan a Premios FSEEP40
 Comunicaciones orales48
 Pósteres optan premios FSEEP65
 Pósteres con defensa.....74
 Pósteres sin defensa152

- ÍNDICE DE AUTORES204



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones
 Proceedings of Spanish Pediatric
 Endocrinology Congress 2019
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica
 Volumen 10
 Suplemento Congreso SEEP
 Mayo 2019
 Madrid

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Conferencias		
Ausente	Apertura. Terapia génica en Hiperplasia Suprarrenal Congénita.	22-mayo-19	1
5	Extraordinaria. La Genética en la Endocrinología Pediátrica: Cambios en la conducta clínica.	23-mayo-19	1
10	Clausura. Diagnosis and research in children with proportionate short stature: Where are we?	24-mayo-19	1
	Mesa Redonda. Avances en Patología Puberal. Simposio SLEP-SEEP		
14	Simposio SLEP-SEEP. Molecular Advances in Central Precocious Puberty.	23-mayo-19	1
17	Talla adulta en pacientes con Pubertad Precoz Central: Estudio PUBERE.	23-mayo-19	2
22	Molecular Basis of Delayed Puberty.	23-mayo-19	3
	Mesa Redonda. Avances en criterios diagnósticos y bases moleculares		
25	Criterios diagnósticos y fundamentos moleculares del Síndrome de Silver-Russell.	24-mayo-19	1
27	Diagnóstico clínico y molecular, cribado y manejo del síndrome de Beckwith-Wiedemann.	24-mayo-19	2
30	Criterios diagnósticos y fundamentos moleculares del pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas.	24-mayo-19	3
	Encuentro con el Experto		
33	Pequeño para la edad gestacional en Endocrinología Pediátrica.	23-mayo-19	1
Ausente	Raquitismos: Actualización diagnóstico-terapéutica.	23-mayo-19	2
Ausente	Hipotiroidismo congénito.	24-mayo-19	1
38	Monitorización continua de glucosa intersticial y diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.	24-mayo-19	2
	Comunicaciones Orales		
40	Optan a Premios FSEEP	23/24-mayo-19	1-8
48	Crecimiento	23/24-mayo-19	9-10
49	Hipotálamo/Hipófisis	23/24-mayo-19	11
50	Diabetes	23/24-mayo-19	12-18
56	Miscelánea	23/24-mayo-19	19-21
58	Metabolismo y nutrición	23/24-mayo-19	22-25
61	Genética	23/24-mayo-19	26
61	Tiroides/Paratiroides	23/24-mayo-19	27-28
63	Gónadas	23/24-mayo-19	29-31
65	Displasias óseas	23/24-mayo-19	32
67	Pósteres Optan a Premios FSEEP	23/24-mayo-19	33-40



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of Spanish Pediatric
Endocrinology Congress 2019

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 10
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2019
Madrid

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Pósteres con defensa		
74	Crecimiento	23/24-mayo-19	41-53
84	Hipotálamo/Hipófisis	23/24-mayo-19	54-58
87	Diabetes	23/24-mayo-19	59-74
98	Suprarrenal	23/24-mayo-19	75-76
100	Miscelánea	23/24-mayo-19	77-80
102	Metabolismo y nutrición	23/24-mayo-19	81-100
116	Genética	23/24-mayo-19	101-111
124	Tiroides/ Paratiroides	23/24-mayo-19	112-134
142	Gónadas	23/24-mayo-19	135-142
147	Displasias óseas	23/24-mayo-19	143-148
	Pósteres sin defensa		
152	Crecimiento	23/24-mayo-19	149-155
157	Hipotálamo/Hipófisis	23/24-mayo-19	156-167
164	Diabetes	23/24-mayo-19	168-184
176	Suprarrenal	23/24-mayo-19	185-189
179	Miscelánea	23/24-mayo-19	190-195
183	Metabolismo y nutrición	23/24-mayo-19	196-206
191	Genética	23/24-mayo-19	207
191	Tiroides/ Paratiroides	23/24-mayo-19	208-218
199	Gónadas	23/24-mayo-19	219-222
202	Displasias óseas	23/24-mayo-19	223-224

La Genética en la Endocrinología Pediátrica: cambios en la conducta clínica

Luis A. Pérez-Jurado

Universitat Pompeu Fabra, Instituto de Investigaciones Médicas Hospital del Mar (IMIM) y CIBERER, Barcelona (España). Women's and Children's Hospital, South Australia Health and Medical Research Institute (SAHMRI), University of Adelaide. South Australia (Australia)

Introducción

Identificar la etiología de la enfermedad en cada paciente es de suma importancia. Permite determinar y ayudar a minimizar el riesgo de recurrencia en la familia si la enfermedad es hereditaria, planificar seguimiento del afectado, anticipar problemas médicos comórbidos, conocer mejor la fisiopatología y poder desarrollar tratamientos específicos. La importancia del diagnóstico precoz de todas las enfermedades raras o poco frecuentes ha sido enfatizada a nivel internacional, convirtiéndose en uno de los objetivos prioritarios a corto plazo del Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDIRC)^{1,2}. Sin embargo, el diagnóstico clínico de muchas enfermedades puede ser difícil, incluso la sospecha para dirigir estudios de búsqueda etiológica. La práctica clínica habitual, en endocrinología y en la mayoría de especialidades, implica la caracterización detallada del fenotipo de un paciente para definir estudios de confirmación diagnóstica y/o pronóstica. Los avances tecnológicos en genética y genómica han permitido identificar en los últimos años un número sin precedente de genes implicados en enfermedades endocrinológicas, con diversos patrones simples y complejos de herencia, incluso enfermedades somáticas por alteraciones clonales o en mosaicismo. Estas herramientas de análisis genómico han abaratado costes facilitando su uso como herramientas clínicas, con lo que contribuyen al diagnóstico rápido y a la clasificación de estas entidades. El modelo asistencial, sin minimizar la importancia del fenotipo, evoluciona hacia un modelo mixto que incluya la aproximación inversa, en la que genotipo puede dar rédito más rápido para un diagnóstico precoz y una mejor clasificación de la entidad concreta.

La tecnología

Los notables avances tecnológicos desde la finalización del Proyecto del Genoma Humano han contri-

buido al desarrollo de diferentes tecnologías “ómicas” que permiten el estudio masivo de datos genéticos y de otros tipo y aportan grandes progresos en el conocimiento de los procesos biológicos y de los estados de salud y enfermedad. La genómica y la proteómica son las áreas que han tenido una mayor relevancia y desarrollo, siendo la genómica la que más se ha implementado en el diagnóstico y en la investigación biomédica paralela³. Si secuenciar el **genoma** es técnicamente factible y relativamente asequible en la actualidad, la secuenciación de la parte codificante (1.5%) o **exoma** se ha instaurado en la clínica más rápidamente gracias a su más fácil interpretación, dentro de la complejidad^{4,5}. Otras tecnologías que pueden contribuir al diagnóstico son el estudio de todos los genes expresados en determinadas células del individuo o **transcriptoma**, que permite detectar cambios en el ADN si también están en el ARN así como las consecuencias de los mismos sobre la expresión génica⁶. El estudio del perfil global de metilación del ADN o **metiloma** recientemente se ha documentado también como una herramienta complementaria de gran utilidad para descubrir la causa en pacientes con enfermedades no diagnosticadas, aportando hasta un 12% de incremento diagnóstico tras exoma o genoma negativos⁷.

Lecciones aprendidas. Medicina genómica en el diagnóstico de enfermedades

Es importante recordar que las pruebas genéticas en general y las pruebas genómicas en particular presentan algunas características o connotaciones que las diferencian de otras pruebas médicas. Principalmente, estas pruebas trascienden al paciente y tienen implicaciones para terceras personas, al detectarse riesgos y enfermedades que pueden afectar a familiares del caso índice y transmitirse a futuras generaciones. Además permiten detectar con quizá mayor certeza y mayor frecuencia que otras pruebas hallazgos inci-

dentales, problemas y riesgos no relacionados con el motivo de consulta. Y por último todavía hay mucho por descubrir, por lo que la medicina genómica está en la interfase entre el diagnóstico y la investigación. De hecho, cada 25-30 exomas o genomas realizados con fines diagnósticos se consigue la identificación de un nuevo gen implicado en enfermedad, llegando a ser más de 2000 los genes identificados gracias a estas aproximaciones.

Por estas razones singulares, es muy importante el asesoramiento genético previo y la obtención de consentimiento informado escrito para garantizar que las pruebas genómicas sean realizadas con el máximo empoderamiento por parte de los pacientes, cuando entiendan su utilidad, limitaciones y posibles consecuencias. En cualquier caso, cuando se realiza dicho acto de asesoramiento genético previo a las pruebas, la gran mayoría de las personas informadas (98%), afectados o padres de niños con enfermedades sin diagnóstico, aceptan los estudios genómicos propuestos y que se utilice y comparta la información generada para la investigación con fines diagnósticos⁸.

El uso de la medicina genómica en la clínica ha aportado nuevos conocimientos sobre la etiología y los patrones de herencia de las enfermedades genéticas, detectando excepciones y patrones algo atípicos sobre lo definido en los libros de texto de genética⁹.

Los trastornos recesivos son más frecuentes en parejas y en poblaciones en las que existe consanguinidad, causados por homocigosidad para alelos idénticos por descendencia, algo esperable. Sin embargo, no parece tan predecible que en ausencia de consanguinidad conocida entre los padres se detecte homocigosidad para la misma variante en la tercera parte de los casos. Otro dato relevante desde el punto de vista clínico es que un 2-3% de los casos con enfermedades recesivas pueden ser debidos a disomía uniparental (UPD), con homocigosidad adquirida a nivel somático siendo portador solo uno de los progenitores⁹.

Las enfermedades que se heredan con un patrón de herencia dominante, en las que los heterocigotos manifiestan la enfermedad, están causadas por mutaciones de novo en casi el 90% de los casos, lo puede parecer lógico si estas enfermedades se asocian a menor capacidad reproductiva. Un porcentaje importante de casos nuevos, quizá entre 5 y 10% (variable dependiendo de la condición), se pueden asociar a mosaicismo germinal con o sin mosaicismo somático en uno de los padres¹⁰, incrementando el riesgo de recurrencia para las parejas que ya han tenido un hijo afecto con una variante genética aparentemente *de novo*. Curiosamente la herencia ligada al cromosoma X también tiene una tasa muy elevada de presentación nueva sin historia familiar, causada por mutaciones *de novo* en aproximadamente el 50% de casos.

Muchos casos de difícil diagnóstico (más del 5%) se deben a fenotipos raros resultantes de la existencia de más de una enfermedad. La consanguinidad parental aumenta el riesgo a padecer más de una enfermedad genética rara recesiva, pero el 50% de los casos con más de una enfermedad son debidos a dos o más eventos mutacionales *de novo*¹¹.

Por último, ninguna tecnología tiene una eficacia completa en la detección de una causa genética. Los exomas detectan con dificultad la variación estructural, que supone cerca del 30% de los alelos de pérdida de función. Esto se obvia en gran medida con los genomas o con la utilización complementaria de cariotipados moleculares. En casos no diagnosticados o con variantes de significado incierto, la obtención de transcriptoma y/o metiloma puede contribuir al diagnóstico como se ha mencionado anteriormente.

Economía de la salud. Coste-eficiencia de la medicina genómica

La eficacia en términos de coste económico por paciente, de la medicina genómica aplicada el diagnóstico de enfermedades ha sido documentada en múltiples estudios recientes, validando la utilización de esta aproximación lo más precozmente posible para alcanzar el diagnóstico, incluso para tomar decisiones en medicina intensiva^{12,13}. Los cambios en el manejo clínico introducidos tras el diagnóstico genómico resultan en un ahorro medio de 1000 € por año de vida ajustada por calidad¹³. En el reciente estudio de la red de diagnóstico de enfermedades raras de EEUU financiada por el *National Institutes of Health* (NIH), el coste por paciente de la aproximación multidisciplinar completa, incluyendo estudios encaminados a la validación funcional de las mutaciones mediante generación de modelos animales en algunos casos fue bastante importante (unos 18000\$), pero supuso de media sólo un 6-7% del gasto sanitario por paciente incurrido antes del diagnóstico¹⁴.

Los estudios genómicos permiten el reanálisis sistemático y regular de datos clínicos y genéticos como pieza fundamental para el diagnóstico de pacientes no diagnosticados. El reanálisis aumenta la tasa de diagnóstico definitivo en más de un 12% (a los 3 años), con nuevas variantes candidatas en 25% más¹⁵.

Implementación de la Medicina Genómica en los Sistemas de Salud

Se trata de un proceso gradual que está ocurriendo a pasos acelerados, principalmente en los sistemas sanitarios donde hay una masa crítica adecuada de profesionales formados (genetistas clínicos, asesores genéticos, bioinformáticos). Pero el objetivo no es que sea un área exclusiva de especialistas, sino que la medicina genómica se intercale con todas las especialidades para beneficio de todos los pacientes.

Además de diversas iniciativas internacionales y redes nacionales para enfermedades no diagnosticadas en numerosos países, cabe destacar el proyecto de los 100.000 Genomas del Reino Unido (Genomics, England) que está secuenciando 100.000 genomas completos de pacientes con enfermedades raras o cáncer y sus familiares, con el objetivo último de integrar la Medicina Genómica avanzada en el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido brindando un acceso amplio y equitativo a toda la población¹⁶.

En nuestro país se han coordinado diversas iniciativas para la implementación de la Medicina Genómica, tanto a nivel regional en Cataluña (www.urdecat.cat) o Navarra (www.nagen1000navarra.es), como a través del CIBER de enfermedades raras (www.enodciber.es), con una aproximación multidisciplinar que integra a los profesionales responsables (Figura 1). En estos proyectos se reanalizan datos clínicos y genómicos de pacientes no diagnosticados, se generan nuevos datos y evidencias si procede, y se intercambia información a través una red federada que conecta bases de datos de fenotipo y genotipo (humano y animales modelo) *Matchmaker Exchange* (MME)¹⁷. Gracias a esas redes es posible identificar pacientes con variantes en el mismo gen o incluso la misma variante antes de que exista evidencia publicada de que el gen está implicado en enfermedad. Esta combinación de interacción multidisciplinar en red con el uso de herramientas de análisis genómico contribuye a impulsar la investiga-

ción orientada al diagnóstico, mejorar el conocimiento clínico e incrementar el rendimiento diagnóstico. Además, proporciona un registro de casos sin diagnóstico sobre los que lanzar reanálisis periódicos, facilitando la optimización de recursos con este fin.

Medicina Genómica en Endocrinología Pediátrica

Todo niño con un trastorno endocrinológico debe ser investigado por si existe una posible causa genética. La historia familiar completa, la caracterización detallada del fenotipo clínico y la identificación de posibles causas ambientales o factores de riesgo siguen y seguirán siendo imprescindibles para el diagnóstico y pronóstico, incluso para la interpretación de la pruebas genéticas que procedan. Esta aproximación dirigida por el fenotipo permite la selección de la prueba diagnóstica más apropiada para comprobar la sospecha clínica. Un posible algoritmo para elegir pruebas genéticas está desarrollado en la Figura 2, detallando las técnicas genéticas a utilizar.

Sin embargo, existen numerosas entidades en las que el diagnóstico clínico es complejo y para las que variantes en muchos genes diferentes pueden ser la causa. Ejemplos claros en endocrinología pediátrica de complejidad diagnóstica son el retraso de crecimiento o la obesidad infantil. Como en otros trastornos complejos de difícil clasificación clínica (como la discapacidad intelectual o el autismo), una aproxima-

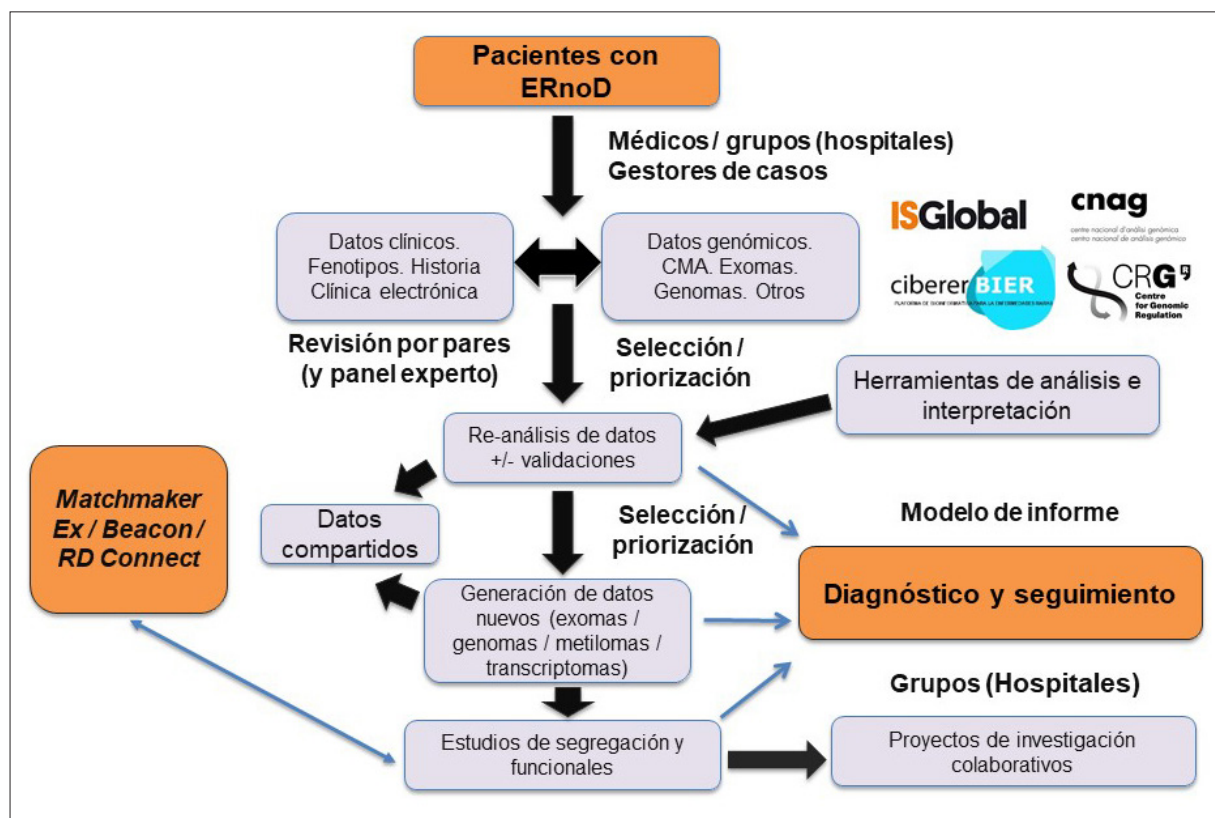


Figura 1. Iniciativas para la implementación de la medicina genómica en España.

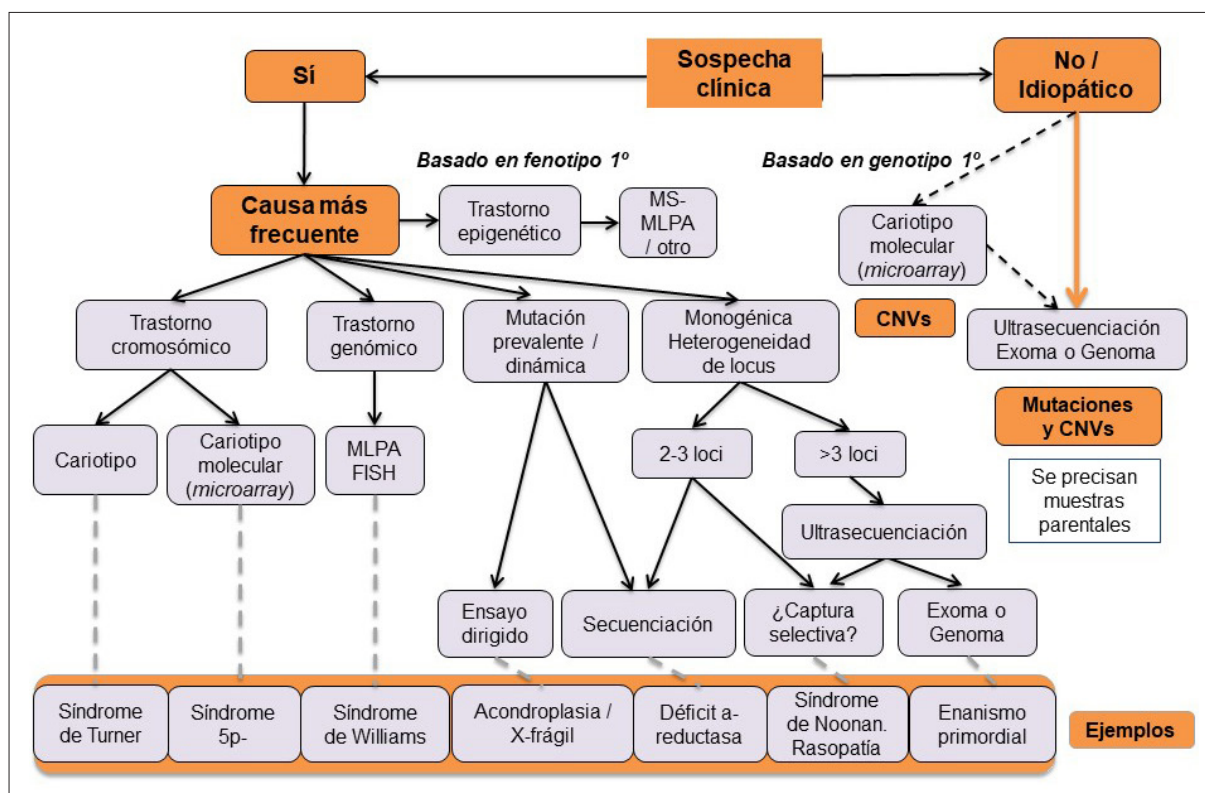


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico genético.

ción basada en el genotipo con datos de genoma o exoma como primera herramienta diagnóstica ofrece beneficios adicionales para el diagnóstico precoz y la estimulación de la investigación traslacional^{18,19}. El descubrimiento sistemático de nuevas alteraciones genéticas, la asignación de los efectos patogénicos y la evaluación detallada de pacientes permite una mejor clasificación de nuevos trastornos endocrínicos, con una definición de cuadros basada en genotipo y con posibilidades terapéuticas a corto plazo en algunos casos.

Un ejemplo del éxito de esta aproximación ha sido la definición de un nuevo cuadro de retraso de crecimiento debido a una disminución de biodisponibilidad del factor de crecimiento IGF1 en pacientes con mutaciones en el gen *PAPPA2*, que codifica una metaloproteasa (pappalisina-2) necesaria para la liberación de IGF1 de sus proteínas transportadoras. La detallada observación clínica en una familia y la realización e interpretación rápida de un estudio genómico llevó al diagnóstico de una nueva entidad clínica, al descubrimiento de nuevos casos y a la posibilidad de caracterizar en profundidad el cuadro clínico de manera guiada gracias a la existencia de modelos animales previamente generados²⁰. Estos estudios permitieron poder ensayar una estrategia terapéutica exitosa de manera casi inmediata, mientras se generan otras posibilidades de intervención mediante investigación adicional²¹.

Desde una perspectiva a medio y largo plazo, el enfoque de genotipo primero está dando lugar a la clasificación genética de los subtipos de enfermedad y se puede aplicar de manera más amplia a las enfermedades complejas o heterogéneas²². Diagnósticos clínicos se pueden vincular genéticamente. El descubrimiento de las mutaciones, los genes y las vías implicadas para diversas enfermedades no sólo está revolucionando nuestra comprensión biológica sino también conduce al desarrollo de terapias centradas en la mutación concreta, en lugar de centradas en la definición nosológica. Esto mantiene la promesa de una mejor intervención clínica y una realización plena de la medicina de precisión.

No obstante, a pesar de un abordaje clínico y por medicina genómica riguroso y exhaustivo, seguirá habiendo pacientes que se queden sin diagnóstico al menos temporalmente. En estos casos es importante colaborar y compartir datos con la aprobación y participación de pacientes y familias. Estructuras interconectadas en red como los CIBER a nivel nacional y sobre todo la colaboración internacional abierta (MME y otros) pueden facilitar la consecución de los objetivos del IRDIRC mencionados al inicio.

Referencias Bibliográficas

1. Lochmüller H, Torrent i Farnell J, Le Cam Y, et al. The International Rare Diseases Research Consor-

- tium: policies and guidelines to maximize impact. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:1293-302.
2. Boycott KM, Ardigó D. Addressing challenges in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:151-2.
3. Birney E. The convergence of research and clinical genomics. *Am J Hum Genet* 2019;104:781-3.
4. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013;369:1502-11.
5. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511: 344-7.
6. Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, et al. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2015;6:21.
7. Aref-Eshghi E, Bend EG, Colaiacovo S, et al. Diagnostic Utility of Genome-wide DNA Methylation Testing in Genetically Unsolved Individuals with Suspected Hereditary Conditions. *Am J Hum Genet.* 2019;104:685-700.
8. Posey JE, O'Donnell-Luria AH, Chong JX, et al. Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. *Genet Med.* 2019;21:798-812.
9. Niida Y, Ozaki M, Shimizu M, Ueno K, Tanaka T. Classification of Uniparental Isodisomy Patterns That Cause Autosomal Recessive Disorders: Proposed Mechanisms of Different Proportions and Parental Origin in Each Pattern. *Cytogenet Genome Res.* 2018;154:137-46.
10. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, et al. Parental mosaicism in "de nov" epileptic encephalopathies. *N Engl J Med.* 2018;378:1646-8.
11. Posey JE, Harel T, Liu P, et al. Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation. *N Engl J Med.* 2017;376:21-31.
12. Stark Z, Schofield D, Martyn M, et al. Does genomic sequencing early in the diagnostic trajectory make a difference? A follow-up study of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Genet Med.* 2019;21:173-80.
13. Stark Z, Lunke S, Brett GR, et al. Meeting the challenges of implementing rapid genomic testing in acute pediatric care. *Genet Med.* 2018;20:1554-63.
14. Al-Nabhani M, Al-Rashdi S, Al-Murshedi F, et al. Reanalysis of exome sequencing data of intellectual disability samples: Yields and benefits. *Clin Genet.* 2018;94:495-501.
15. Splinter K, Adams DR, Bacino CA, et al. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med.* 2018;379:2131-9.
16. Ramoni RB, Mulvihill JJ, Adams DR, et al. The Undiagnosed Diseases Network: Accelerating Discovery about Health and Disease. *Am J Hum Genet.* 2017;100:185-92.
17. Sobreira NLM, Arachchi H, Buske OJ, et al. Matchmaker Exchange. *Curr Protoc Hum Genet.* 2017;95:1-15.
18. Argente J, Pérez Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. Update in Paediatric Endocrinology. Ed Maghnie M. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:499-522.
19. Serra-Juhé S, Martos-Moreno GA, Bou de Pieri F, et al. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. *Int J Obe.* 2019, Mar 29. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0357-5>. [Epub ahead of print].
20. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med.* 2016;8:363-74.
21. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor improves growth in patients with PAPP-A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3879-83.
22. Stessman HA, Turner TN, Eichler EE. Molecular subtyping and improved treatment of neurodevelopmental disease. *Genome Med.* 2016;8:22.

Diagnosis and research in children with proportionate short stature: Where are we?

Martin O. Savage

Endocrinology Centre, William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London. Londres (Reino Unido)

Introduction

Proportionate short stature constitutes the largest group of patients referred for investigation and consideration of therapy to a paediatric endocrinology unit. Short stature has multi-factorial origins, ranging from development defects to environmental, genetic and endocrine causes. In fact, non-endocrine growth disorders should be excluded in any investigational protocol before endocrine causes can be assessed in detail. A reversal of this order of events will lead to non-endocrine aetiologies being missed, resulting in inappropriate management. Of primary importance in the diagnosis of proportionate short stature cases, are the skills of the clinician in history taking and detailed and observant physical examination. The development of biochemical, genetic and radiological investigations have tended to side-line clinical skills, whereas a careful history and examination can orientate the clinician towards the correct diagnosis in the majority of cases. During the out-patient consultation, it is more important to look carefully at the patient than to concentrate on data emerging on the computer screen.

The continuum model of growth hormone (GH)-IGF-1 axis defects¹ will be taken as the basis for this plenary presentation. Two major aetiological groups can now be defined as causative influences in growth disorders. These are defects in the GH-IGF-1 axis¹ and primary growth plate abnormalities². Considerable progress has been made recently in the understanding of growth plate physiology and pathophysiology, however these advances will not be discussed, as they fall outside the title of the lecture. In contrast, biochemical, radiological and genetic advances will be described. Both the topics of investigation and therapy will be addressed separately, but in a logical order, following the continuum model (Figure 1) from severe to mild GH deficiency, then moving through the topic of idiopathic short stature (ISS) into disorders of

GH action, known as GH resistance (GHR) defects, which will be considered from the mild forms through to the severe examples of GHR phenotypes. Finally, a conclusion will attempt to address the question in the lecture title, ie 'where are we?'

Diagnostic progress

The most severe cases of GH deficiency may present in infancy, when the GH deficiency is often associated with additional anterior pituitary defects, notably of TSH, ACTH and gonadotrophins. Such patients require biochemical determination of baseline hormone concentrations. Provocative tests of GH secretion are contraindicated because of the risk of severe hypoglycaemia and GH secretory status can be indirectly assessed by measurement of IGF-1 and IGFBP-3 concentrations. Of primary importance is the per-

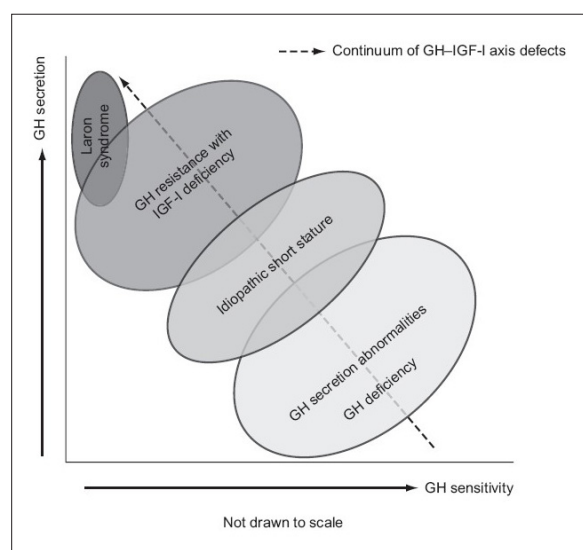


Figure 1a. The continuum model of GH-IGF-1 axis defects (1/3)

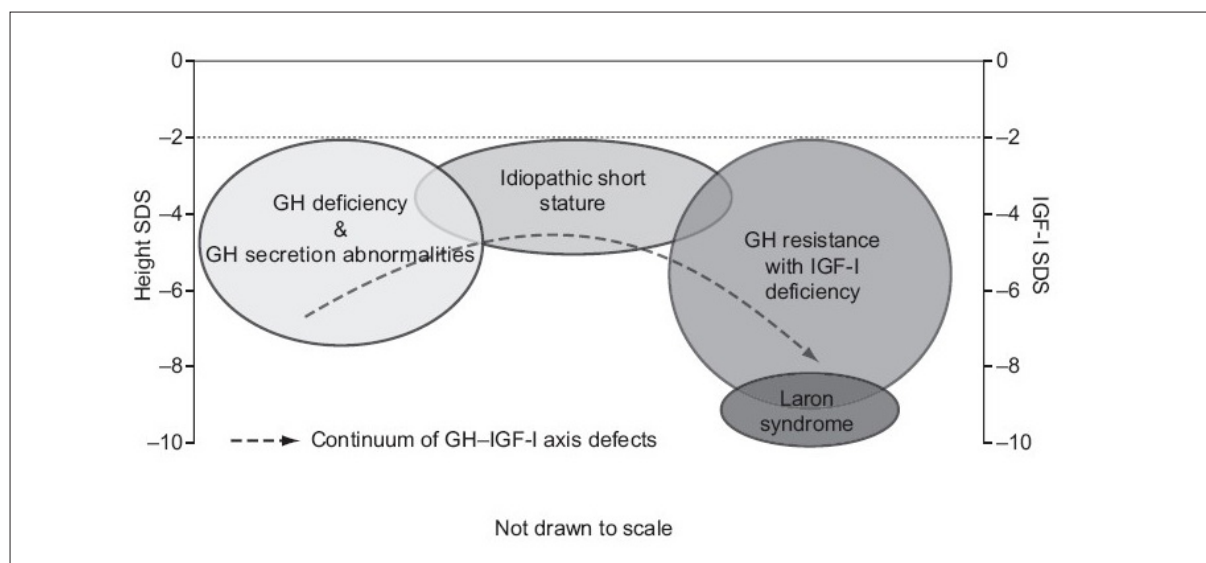


Figure 1b. The continuum model of GH-IGF-1 axis defects (2/3)

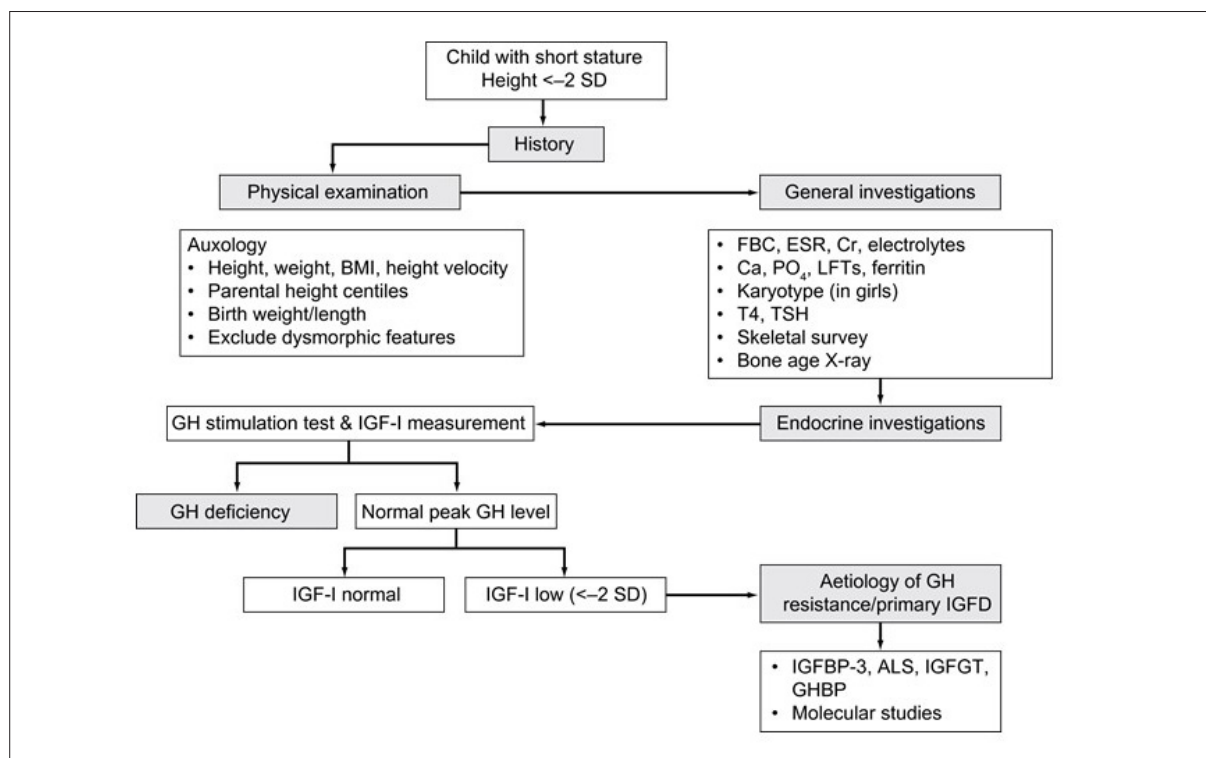


Figure 1c. The continuum model of GH-IGF-1 axis defects (3/3)

formance of a pituitary MRI scan, which may show the characteristic features of hypopituitarism, namely ectopic posterior pituitary gland, thin or invisible pituitary stalk and anterior pituitary hypoplasia³. Alternatively, the MRI may identify a development lesion such as septo-optic dysplasia, a classical organic cause of infantile hypopituitarism. Genetic studies with Sanger sequencing of genes involved in pituitary development such as *POU1F1* (*POU Class 1 Homeobox 1*) and

PROP1 (*PROP paired-like homeobox*) should also be considered.

As the order, described above, of GH-IGF-1 defects in the continuum model progresses, the entity known as idiopathic short stature (ISS) should be considered. It is important to appreciate that ISS is not a clearly defined entity, but constitutes a description of heterogeneous causes of apparent abnormal growth. The

most common causes of ISS are normal variants of growth, namely constitutional delay of growth and puberty and particularly genetic short stature, which is, in itself, hugely heterogeneous. The GH-IGF-1 axis is essentially normal in ISS.

As GH sensitivity decreases along the 'X' axis of the continuum model, disorders of GH action, known collectively as GH resistance or primary IGF-1 deficiency, need to be considered. Classical GH resistance (GHR), first described in 1966 by Laron et al.⁴, was initially considered to embrace all GHR states. However, we now know that this is not the case as mild GHR phenotypes have increasingly been described during the past ten years. Recent reviews have discussed such cases^{5,6}, notably including the new *PAPPA2* mutations, reported by Jesus Argente from Madrid and collaborators in 2016⁷. The possibility of heterozygous mutations, notably of *STAT5b* and *IGFALS* genes also causing a proportional short stature phenotype has been reported⁸. Clinical assessment and biochemical characterisation are also very important aspects of the investigation of GHR defects. In a selected cohort of 102 cases of GHR in whom DNA was sent for genetic analysis, a positive diagnosis was achieved by a combination of Sanger and whole exome sequencing in fifty, ie 49%^{6,9}. Notably a positive genetic diagnosis was predicted most strongly by two factors, the severity of the short stature and the presence of parental consanguinity⁶.

Advances in therapy

Growth-promoting treatment in proportionate short stature consists, by definition, of replacement therapy with hGH or rhIGF-1. The skill and judgement about when and how to prescribe such therapy are key components of optimal clinical management. Treatment of GH deficiency requires replacement with 'physiological' doses of hGH (18-25 µg/kg/day). The more severe the GH deficiency, the more responsive the patient is to hGH replacement, ie the smaller the dose that is needed to be effective. Varying responses to GH have demonstrated that hGH therapy should be individualised. Children with milder GH deficiency require higher doses (25-35 µg/kg/day). These 'replacement' doses contrast with the higher 'pharmacological' doses required in non-GH deficiency disorders, such as Turner syndrome and short stature following birth size small for gestational age. In ISS, short children with normal GH secretion who have short healthy parents have poor responses to even pharmacologic doses of hGH.

RhIGF-1 is licensed by EMA since 2007 to treat short children with GHR defined as height <-3 SDS, low IGF-1 (<2.5th centile) and normal GH secretion. This replacement therapy is effective in doses of 80-120 µg/kg/twice daily. Its long-term efficacy is well documented in classical GHR patients¹⁰, but much less well

documented in milder cases⁶. There is evidence that addition of a GnRH analogue can give extra height benefit during puberty¹⁰.

Where are we? What we know and what we do not know

We know that clinical skills are beneficial to early diagnosis and that GH deficiency is best diagnosed from a combination of auxological, biochemical and radiological data. We know that genetic discoveries explain new physiological mechanisms¹¹ and that GHR covers a range of short stature phenotypes from extreme to mild growth delay. We know that hGH dosage should be individualised, poor responses historically are common and adherence to hGH is said to be poor. We know that long-acting preparations are likely to be licensed within the next 3-5 years.

On the other hand, we do not know how much genetic research and analyses contribute to patient management. Neither do we know the relative contributions of growth plate pathology compared to GH-IGF-1 axis defects to proportionate short stature as it is currently referred for investigation. We do not know the best way of detecting and effectively managing poor adherence to hGH. Long-acting hGH is coming, but we do not know if there is interest in developing long-acting rhIGF-1.

Conclusions

The field of short stature continues to develop both diagnostically and therapeutically. Basic research is almost entirely molecular- or gene-based, with new regulatory mechanisms of linear growth being discovered on a regular basis. The field of GH therapy is active with the imminent arrival of long-acting hGH. Considerable challenges remain, with many growth disorders still untreatable and many patients experiencing the stigmata and disadvantages of subnormal height both in childhood and as adults.

References

1. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The Continuum of Growth Hormone-IGF-I Axis Defects Causing Short Stature: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Clin Endocrinol*. 2010; 72: 721-728.
2. Barron J, Savendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, Nilsson O. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.165>.
3. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, Scirè G, Cappa M, Boscherini B, Cianfarani S. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 323-330.

4. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone--a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci.* 1966; 2: 152-155.
5. Vairamani K, Merjaneh L, Casano-Sancho P, Sanli ME, David A, Metherell LA, Savage MO, Sanchez del Pozo J, Backeljauw PF, Rosenfeld RG, Aisenberg J, Dauber A, Hwa V. Dominant Negative GH Receptor Mutations Expands the Spectrum of GHI and IGF-1 Deficiency. *J Endocr Soc* 2017; 1: 345-358.
6. Storr HL, Chatterjee S, Foley C, Metherell LA, Backeljauw PF, Rosenfeld RG, Dauber A, Savage MO, Hwa V. Non-classical Growth Hormone Insensitivity (GHI): Characterization of Mild Abnormalities of GH Action. *Endocr Rev* 2019; 40: 476-505.
7. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, Desikan V, Pozo J, Muzumdar R, Martos-Moreno GÁ, Hawkins F, Jasper HG, Conover CA, Frystyk J, Yakar S, Hwa V, Chowen JA, Oxvig C, Rosenfeld RG, Pérez-Jurado LA, Argente J. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med.* 2016; 8:363-374.
8. Scalco RC, Hwa V, Domené HM, Jasper HG, Belgorosky A, Marino R, Pereira AM, Tonelli CA, Wit JM, Rosenfeld RG, Jorge AA. STAT5B mutations in heterozygous state have negative impact on height: another clue in human stature heritability. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: 291-296.
9. Shapiro L, Chatterjee S, Ramadan D, Savage MO, Metherell LA, Storr HL. Whole exome Sequencing gives Additional Benefits Compared to Candidate Gene Sequencing in the Molecular Diagnosis of Children with Growth Hormone or IGF-1 Insensitivity. *European Journal of Endocrinology* 2017; 177: 485-501.
10. Backeljauw PF, Kuntze J, Frane J, Calikoglu AS, Chernauek SD. Adult and near-adult height in patients with severe insulin-like growth factor-I deficiency after long-term therapy with recombinant human insulin-like growth factor-I. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80: 47-56.
11. Argente J, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, Frystyk J, Oxvig C. One level up: abnormal proteolytic regulation of IGF activity plays a role in human pathophysiology. *EMBO Mol Med.* 2017; 9:1338-1345.

SIMPOSIO SLEP-SEEP

Molecular Advances in Central Precocious Puberty

Ana Claudia Latronico

Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo. Sao Paulo (Brasil)

Puberty is an essential biological process marking the transition from childhood to adulthood. It can be affected by genetic, nutritional, environmental and socioeconomic factors. Central precocious puberty (CPP) results from the premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and it mimics physiological pubertal development, although at an inappropriate chronological age, before 8 years in girls and 9 years in boys. Several congenital malformations and acquired insults have been associated with CPP⁽¹⁾. Recent studies have implicated genetic changes in the premature reactivation of GnRH secretion, which was previously termed idiopathic, including chromosomal abnormalities and gene mutations⁽²⁻⁵⁾.

In the last 12 years, my research group at São Paulo University has searched for potential genetic abnormalities associated with sporadic and familial CPP. The analysis of familial CPP by next generation sequencing, including exomic and genomic, changed significantly our current knowledge about the unique pathogenesis of premature sexual development in humans. To date, monogenic causes of familial CPP were established, and loss-of-function mutations of *MKRN3* gene are the most prevalent cause of familial CPP⁽⁴⁾. The role of this gene in the pathogenesis of CPP was first demonstrated in 2013, when we performed whole exome sequence analysis in 40 members of fifteen families with CPP⁽²⁾. Thirty-two of them had CPP (including 27 girls and 5 boys). The great majority of the selected families were originated from Brazil. Rigorous criteria were used to filter the variants and identify the mutations likely to be causative of the phenotype for CPP. We were able to identify 15 individuals (8 girls, and 7 boys) from 5 families with CPP who carried *MKRN3* mutations. *MKRN3* gene is imprinted, with expression only from the paternally inherited allele. All studied families had autosomal dominant inheritance, and they were consistent with the expected inheritance of a paternally expressed gene, it means

the mutated allele must be transmitted by the father to cause the phenotype⁽²⁻⁴⁾.

Girls and boys with CPP due to *MKRN3* mutations had typical clinical and hormonal features of premature activation of the reproductive axis when compared with those CPP patients without mutations⁽³⁻⁴⁾. There were no identified clinical or hormonal differences between patients with and without *MKRN3* mutations.

Recently, clinical, hormonal and genetic features of 20 male patients from 17 families who were initially classified as idiopathic CPP were revised. After genetic analysis, eight boys from 5 families harbored heterozygous loss-of-function mutations of *MKRN3*⁽⁴⁾. The frequency of *MKRN3* mutations among boys was significantly higher than female data (40% vs. 6.4%, respectively, $p < 0.001$). Boys with *MKRN3* defects had later pubertal onset than boys without *MKRN3* abnormalities (median age 8.2 vs. 7.0 years, respectively, $p = 0.033$)⁽⁴⁾. Notably, the determination of age at pubertal onset in boys can be a challenge. Male patients usually remember only late events of puberty, such as the age at initiation of full facial shaving and age of voice change. The borderline early age at pubertal onset in boys with *MKRN3* mutations can compromise the precise identification of puberty by parents and general pediatrics and, therefore, lead to an underestimated incidence of CPP in this group.

Linkage analysis followed by whole-genome sequencing in an Afro-descendant Brazilian family was performed in 4 Brazilian girls, including two sisters and two paternal half-sisters, who had progressive CPP⁽⁵⁾. A complex heterozygous defect of *DLK1* was identified in this family. The defect was characterized by a ~14-kb deletion and 269-bp duplication. Only family members who inherited the defect from their father had CPP. *DLK1*, also known as pre-adipocyte

factor 1, is located at chromosome 14q32.2, a region that carries paternally and maternally expressed genes. It was known that maternal uniparental disomy of chromosome 14q region results in Temple syndrome, a complex disease characterized by CPP, prenatal and post-natal growth failure, obesity, small hands and feet and neurologic abnormalities. However, the Brazilian patients with the complex defect of DLK1 did not demonstrate additional features of Temple syndrome, except for increased fat mass. More recently, three novel and rare frameshift mutations of DLK1 (p.Gly199Alafs*11, p.Val271Cysfs*14 and p.Pro160Leufs*50) in five adult women from three families who had menarche at 7- 9 years were described ⁽⁶⁾. Segregation analysis was consistent with the maternal imprinting of DLK1 in these families. DLK1 levels were undetectable (ELISA assay) in all affected members with the deletion or frameshift mutations of DLK1, supporting the notion that these defects lead to complete absence of DLK1 protein in these individuals ⁽⁵⁻⁶⁾. Notably, metabolic abnormalities, such as overweight/obesity, hyperlipidemia and early onset glucose intolerance/type 2 diabetes mellitus were more prevalent in the DLK1 mutated adult female patients from the 4 families when compared to the idiopathic treated CPP group ⁽⁵⁻⁶⁾. These metabolic findings in adult women with paternally inherited DLK1 deficiency are very similar to the Dlk1-null mice that gained body weight more rapidly, had major fat depots, enlarged fatty liver, and showed increased circulating levels of triglycerides, cholesterol, and free fatty acids. Another intriguing clinical aspect was the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in the two affected sisters with early menarche. It is known that patients with CPP are prone to developing PCOS, especially if are untreated cases. In the two sisters with a DLK1 pathogenic variant, it is possible that the significant ovarian stimulus was determined by the premature activation of the reproductive axis, and it was worsened by the presence of high insulin levels and metabolic alterations. A past history of CPP or precocious menarche should be investigated in PCOS women. In addition, loss-of-function variants of DLK1 should be screened in the PCOS women with a past history of CPP or precocious menarche, especially when associated with poor metabolic profile. These recent studies indicate that DLK1 is a novel link between reproduction and metabolism.

Pharmacological and non-pharmacological perturbations of DNA methylation and histone modifications in animal models were able to modulate gene expression, resulting in delayed or advanced puberty, indicating that the initiation of puberty requires repression of target repressor genes. More recently, we have investigated the relationship between DNA methylation pattern and pubertal timing in healthy and central precocious puberty girls. We studied 18 girls with familial CPP and 33 healthy Brazilian girls, including 15 pre- pubertal and 18 post-pubertal ⁽⁷⁾. We identified

120 differentially methylated regions (DMR) and the majority of them (99%) was hypermethylated in girls at pubertal development. The genomic region with the biggest methylation difference was related to the promoter of a zinc finger gene (*ZNF57*). Furthermore, the majority of differentially methylated CpG sites was hypermethylated in patients with CPP compared to both pre-pubertal (340 out of 419, 81%) and post-pubertal controls (540 out of 606, 89%). Our data suggest the existence of an epigenetic signature underlying the pubertal development that involves a complex network of multiple genes.

References

1. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):265-274. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0).
2. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, Thompson IR, Navarro VM, Gagliardi PC, Rodrigues T, Kochi C, Longui CA, Beckers D, de Zegher F, Montenegro LR, Mendonca BB, Carroll RS, Hirschhorn JN, Latronico AC, Kaiser UB. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013 Jun 27;368(26):2467-75. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302160>.
3. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, Cukier P, Silveira LF, Teles MG, Carroll RS, Junior GG, Filho GG, Gucev Z, Arnhold IJ, de Castro M, Moreira AC, Martinelli CE Jr, Hirschhorn JN, Mendonca BB, Brito VN, Antonini SR, Kaiser UB, Latronico AC. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):E1097-103. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3126>.
4. Bessa DS, Macedo DB, Brito VN, França MM, Montenegro LR, Cunha-Silva M, Silveira LG, Hummel T, Bergadá I, Braslavsky D, Abreu AP, Dauber A, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. High Frequency of MKRN3 Mutations in Male Central Precocious Puberty Previously Classified as Idiopathic. *Neuroendocrinology*. 2017;105(1):17-25.
5. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, Montenegro LR, Andrew M, Kirby A, Weirauch MT, Labilloy G, Bessa DS, Carroll RS, Jacobs DC, Chappell PE, Mendonca BB, Haig D, Kaiser UB, Latronico AC. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated with Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1557-1567.
6. Gomes LG, Cunha-Silva M, Crespo RP, Ramos CO, Montenegro LR, Canton A, Lees M, Spodeas H,

Dauber A, Macedo DB, Bessa DS, Maciel GA, Baracat EC, Jorge AAL, Mendonca BB, Brito VN, Latronico AC. DLK1 is a novel link between reproduction and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 19. [Epub ahead of print]. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02010>.

7. Bessa DS, Maschietto M, Aylwin CF, Canton APM, Brito VN, Macedo DB, Cunha-Silva M, Palhares HMC, de Resende EAMR, Borges MF, Mendonca BB, Netchine I, Krepischi ACV, Lomniczi A, Ojeda SR, Latronico AC. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):146.

AVANCES EN PATOLOGÍA PUBERAL

Talla adulta en pacientes con pubertad precoz central: estudio PUBERE

Raquel Corripio Collado

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

Introducción

La pubertad precoz se define clínicamente como la aparición de caracteres sexuales secundarios: Tanner II o telarquia en la niña antes de los 8 años, menarquia antes de los 9 años y aumento del volumen testicular >4 cc en los niños ⁽¹⁻³⁾. Ocurre en 1 de cada 5000-10000 niños con predominio en el sexo femenino (3-23:1 varón). Las niñas presentan típicamente formas idiopáticas, mientras que en los varones se debe mayormente a causas orgánicas ⁽⁴⁾. Los factores genéticos (mutaciones en KISS1, KISS1R y MKRN3), la tendencia secular, etnia, estado nutricional y cambios ambientales han sido involucrados en la patogénesis de la PPC ⁽⁵⁻¹¹⁾. También los factores psicológicos tal y como el estrés, migración, adopción, ausencia de padre o hipersexualización de la cultura se han nominado como posibles factores influenciadores ^(12, 13).

La justificación principal por la que la pubertad precoz central (PPC) continúa siendo tema de debate en la literatura científica viene dada por su asociación a distintas comorbilidades ⁽¹⁴⁾.

La talla baja, causada por la rápida maduración esquelética por la exposición precoz de las fisis a los esteroides gonadales, es el principal evento desfavorable asociado a la pubertad precoz ⁽¹⁵⁾. Las cohortes históricas de pacientes afectados de PPC no tratados muestran una talla media final de 151-156 cm en chicos y 150-154 cm en chicas, estando la pérdida de talla inversamente correlacionada con la edad del inicio puberal ⁽⁴⁾.

Los análogos de GnRH (aGnRH) están disponibles desde 1980 y son el tratamiento de elección de la PPC progresiva ⁽¹⁶⁾. Los principales objetivos del tratamiento son interrumpir la maduración sexual hasta la edad puberal, restaurar el potencial genético median-

te el retraso en la maduración ósea y prevenir problemas psicológicos ⁽¹⁷⁾.

El tratamiento con aGnRH es bien tolerado en general. Los principales efectos indeseables son el dolor o reacción local y los abscesos estériles ⁽¹⁸⁾, seguidos de síntomas menores menopáusicos (sofoco, cefalea y náuseas), mientras que la anafilaxia es rara ⁽¹⁹⁾.

Desde el inicio del uso de aGnRH en los años 80, se ha podido demostrar sus efectos favorables en la talla, aunque la ganancia neta de estatura continúa siendo tema de debate, ya que no se han realizado estudios controlados aleatorizados ^(20, 21).

Clásicamente se ha calculado la predicción de talla adulta en las pacientes con PPC por el método de Bayley-Pinneau (BP). Este método presenta un error de ± 5 cm. En los últimos años se ha intentado ajustar dicha predicción, incorporando la talla parental y el pico de LH/FSH al diagnóstico ^(22, 23) a la fórmula de cálculo. De esta manera se pretende proporcionar a los clínicos una herramienta optimizada para la toma de decisiones en el tratamiento de la niña con PPC.

El objetivo principal de esta revisión fue analizar los efectos del tratamiento con aGnRH en la talla adulta de las niñas con PPC idiopática del registro PUBERE. Los objetivos secundarios fueron describir la duración media del tratamiento, la edad cronológica y ósea en la que se interrumpe y el tiempo hasta la menarquia.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo longitudinal de una cohorte formada por las pacientes seguidas en 55 centros españoles desde mayo de 2008 a febrero de 2019. El registro nacional de Pubertad Precoz Central

(PUBERE) surgió como propuesta del grupo de Pubertad Precoz de la SEEP y se lanzó su funcionamiento durante el Congreso de la SEEP en Madrid (2008). Participan 66 médicos de 55 hospitales del territorio español. Tiene una base telemática a la que se accede a través de la página web de la SEEP (www.seep.es/pubere). Los criterios de inclusión fueron ampliamente discutidos y, aunque considerados restrictivos por algunos autores, permiten analizar un grupo poblacional muy homogéneo. Los criterios son:

1. Edad nacimiento posterior a 1992.
2. Caracteres sexuales antes de 8 años en niñas y 9 años en niños.
3. Pico de LH tras test LHRH > 7 UI/L.
4. Edad ósea - Edad cronológica ≥ 1 año.

El tratamiento se realizó con aGnRH (triptorelina o leuprolide 80 - 120 mcg/kg cada 28 días), con ajuste de dosis si fue preciso según evolución y test de LHRH de control, seguidos clínica y radiológicamente hasta alcanzar la talla casi adulta (crecimiento menor a 0,5 cm/año).

Los objetivos iniciales fueron conocer la prevalencia de pubertad precoz central en España, analizar su epidemiología y estudiar sus causas ⁽¹³⁾. Asimismo, se evaluó la evolución del índice de masa corporal (IMC) en niñas con pubertad precoz central (PPC) tratadas con análogos de GnRH ⁽²⁴⁾.

De los objetivos principales planteados en el estudio PUBERE quedaba por comprobar la eficacia del tratamiento en la talla adulta.

Variables

De acuerdo al objetivo del estudio la principal variable fue la diferencia entre la talla adulta y la diana.

Fueron variables secundarias la diferencia entre la talla adulta y la predicha, duración del tratamiento, tiempo desde la interrupción del tratamiento a la menarquia, así como las edades ósea y cronológica al pararlo.

Mediciones

Talla (cm), peso (kg), IMC (peso [kg]/talla [cm]²). Estadio puberal según Tanner ⁽¹⁾. La edad ósea (EO) se valoró según el método de Greulich y Pile ⁽²⁵⁾ y la predicción de talla adulta (PTA) según el método BP ⁽²⁵⁾ y según la fórmula matemática del Lemaire ⁽²³⁾.

Análisis Estadístico

El análisis descriptivo se ha realizado mediante el software SAS v9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA y

el SPSS-21. Los estadísticos descriptivos fueron: para variables cuantitativas, media con intervalo de confianza (IC) del 95%, mediana, desviación estándar (DE), mínimo y máximo, con cálculo SDS para la talla por comparación con la población española de referencia para la edad y el sexo; para variables cualitativas, tabla de frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron modelos lineales generales con talla adulta como variable dependiente. Se analizó la correlación del método BP con la fórmula de Lemaire. Se consideró la significación si $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por Comité de Ética y sigue las normas de Helsinki de confidencialidad y seguridad del paciente. Este estudio observacional no dispone de grupo control por razones éticas, dada la evidencia del beneficio del tratamiento con aGnRH en la talla adulta en PPC progresivas.

Resultados

El registro PUBERE incluye a día de hoy 590 pacientes (547 mujeres y 43 hombres). Hemos analizado los datos de las 472 mujeres con PPC idiopática (90,8%). Disponemos de datos de fin de tratamiento ($n=333$ niñas), edad de menarquia ($n=236$) y talla adulta ($n=151$ niñas). La edad cronológica (EC) al inicio del tratamiento (niñas) fue $7,15 \pm 1,08$ años, la EO $9,21 \pm 1,39$ años. La EO-EC al diagnóstico fue $2,05 \pm 0,90$ años. La EC de interrupción del tratamiento fue $9,97 \pm 1,10$ años, coincidiendo con una EO de $11,77$ años $\pm 0,94$ años. Duración del tratamiento: $2,68 \pm 1,26$ años.

En pacientes de las que disponíamos datos, la talla adulta (TA) fue de $157,91 \pm 7,85$ cm (SDS de $0,60 \pm 1,43$) (rango 135 - 183 cm) con una pérdida en SDS respecto a su talla diana (TH) de $-1,01 \pm 0,98$. Un 66,89% (101 niñas) han alcanzado la talla diana (talla adulta \geq talla diana). De las 50 que no alcanzaron la talla diana la TH-TA fue de $5,15$ cm $\pm 3,94$ de media con un rango de 0,35 - 17,5 cm.

Se realizó un modelo mixto de medidas repetidas para las mujeres con PPC idiopática, tomando como variable dependiente la SDS de la talla y como variables independientes la edad al diagnóstico, la duración del tiempo tratamiento, la SDS de la talla al inicio y la talla genética. Las variables que predecían la talla final fueron la talla al diagnóstico, la talla genética y la duración de tratamiento (al incrementar las dos primeras se incrementaba la talla final y al aumentar en una unidad - en años - la duración del tratamiento, la talla disminuía en 0,14 unidades). La diferencia entre la talla estimada al diagnóstico y la final fue de $-3,27$ cm $\pm 6,87$ (IC95%: -4,51 a -2,03 cm) ($p < 0,001$). El incremento de talla tras la interrupción del tratamiento fue de $16,56$ cm $\pm 9,12$ cm (SDS $0,30 \pm 0,73$).

De forma global, la talla adulta de las pacientes afectas de PPC fue significativamente inferior a la prevista al diagnóstico, aunque dentro de los ± 5 cm de error del método BP. La fórmula de Lemaire presentó una correlación lineal positiva con la talla adulta ($r=0,63$) y el método de BP ($r=0,62$) respectivamente.

La edad de la menarquia se produjo de media a los $11,27 \pm 1,18$ años (IC95%: 11,12 a 11,43). El tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento a la menarquia fue de $14,3 \pm 18,6$ meses (rango: -3,0 a 34,9 meses).

Discusión

La base de datos PUBERE es única en número de pacientes y criterios homogéneos de inclusión.

Los aGnRH se han usado ampliamente en el tratamiento de la PPC rápidamente progresiva con el objetivo de restaurar el potencial genético comprometido por el cierre precoz de las fisis a causa de los esteroides gonadales. La gran mayoría de estudios indican algún beneficio del tratamiento sobre el crecimiento estatural, con la limitación de no disponer de ensayos controlados aleatorizados y de que el efecto se haya analizado comparando la talla adulta adquirida con la predicha al inicio del tratamiento o con cohortes históricas no tratadas⁽²⁶⁾. La comparación con las últimas tiene valor limitado ya que los datos derivan de un número pequeño de pacientes, habitualmente con formas severas y no toman en cuenta la tendencia secular en el crecimiento a lo largo de las décadas. Además los grupos son heterogéneos en edad, etiología y características del tratamiento⁽²⁰⁾. Los datos analizados de los distintos autores que abordan el impacto del tratamiento con aGnRH sobre la talla, demuestran la eficacia de distintas formulaciones (la inmensa mayoría mensuales) de aGnRH en evitar la progresión en la edad ósea. Las personas adultas tratadas eran más altas que las reportadas en una serie histórica, ajustadas por edad al diagnóstico, con una diferencia media de 8,3 cm en niñas y 13,7 cm en chicos⁽²⁷⁾, y más que las controles no tratadas ajustadas por edad y sexo (diferencia media en talla adulta de 3,3 - 8,9 cm)^(27, 28). La gran mayoría alcanzan la talla diana, una minoría no, y una pequeña proporción quedan más pequeñas^(29, 30). En la cohorte PUBERE incluso aquellas pacientes que no asumían la talla diana, quedaban dentro de los 5 cm de error de predicción del método de BP.

Los predictores del resultado también varían. La eficacia del tratamiento parece depender principalmente de la edad de diagnóstico y del inicio del tratamiento de la PPC. Un mayor brote de crecimiento tras su interrupción también ha sido propuesto como predictor positivo de resultado⁽²⁷⁾ y ha quedado corroborado en nuestro estudio. Una talla elevada al diagnóstico y al retirar el tratamiento, así como una mayor talla diana, se correlacionan positivamente con la talla final, soportan-

do la influencia de los factores genéticos en la determinación de la talla adulta, incluso en tratados con aGnRH⁽³¹⁾. La edad ósea al final del tratamiento parece ser crucial en la talla adulta, ya que determina el potencial crecimiento post-tratamiento; las mejores tallas fueron conseguidas cuando la interrupción fue a los 11-12,5 años de edad ósea, mientras que continuarlo más allá de los 13 años de EO impactó negativamente en el crecimiento estatural⁽³²⁾. La eficacia de los distintos aGnRH en términos de ganancia de talla fue similar.

En definitiva, el aumento de talla final esperado es de 3 - 12 cm, y:

- Peor si edad ósea muy avanzada.
- Preserva potencial de talla diana (>70%).
- Talla final >150 cm en > 90%.
- Talla final mejor en las < 6 años de edad^(26, 27, 32).
- PPC progresiva.

Otro factor que podría impactar la decisión de tratamiento es el antecedente de bajo peso al nacer (SGA).

Por otro lado, parece clara la reversibilidad de la supresión presentándose la menarquia en nuestra cohorte a los 14 meses de la interrupción del tratamiento de media, coincidiendo con los datos referidos en otros estudios. En la última década, en USA disponen de un implante subcutáneo liberador de histrelina de forma continua durante al menos 1 año; pero el tiempo medio entre la retirada del implante y la menarquia es menor (2 - 36 meses).

Direcciones futuras

- Sería conveniente evaluar la talla final en aquel grupo de pacientes con PPC que, por diferentes motivos, no fueron tratadas y así corroborar el efecto beneficioso del tratamiento con análogos de GnRH sobre la talla final en pacientes con PPC progresiva.
- Existe un déficit en el conocimiento de la posible asociación entre PPC y problemas psicológicos y si los tratamientos frenadores alivian este aspecto⁽³³⁾.

Conclusiones

- La talla adulta de la mayoría de pacientes con PPC tratadas es igual o superior a la diana,
- En las que la talla adulta fue inferior a la prevista al diagnóstico, estuvo dentro de los ± 5 cm de error del método BP.

- Se confirma que la talla final está influenciada negativamente por el tiempo de tratamiento por análogos de GnRH y que el crecimiento tras la retirada del mismo es muy importante para alcanzar una talla óptima. Estos hechos nos deben hacer reflexionar sobre el tiempo idóneo de tratamiento.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
2. Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
3. Muratoğlu Şahin N, Uğraş Dikmen A, Çetinkaya S, Aycan Z. Subnormal Growth Velocity and Related Factors During GnRH Analog Therapy for Idiopathic Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):239-46.
4. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
5. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*. 2006;147(3):1166-74.
6. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467-75.
7. Teles MG, Silveira LF, Tusset C, Latronico AC. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: the role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;346(1-2):84-90.
8. Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324(1-2):70-81.
9. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3:S167-71.
10. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
11. Elks CE, Perry JR, Sulem P, Chasman DI, Franceschini N, He C, et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2010;42(12):1077-85.
12. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24(5):668-93.
13. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4305-13.
14. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4953-60.
15. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e260.
16. Breyer P, Haider A, Pescovitz OH. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of girls with central precocious puberty. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36(3):764-72.
17. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):33-48.
18. Lee JW, Kim HJ, Choe YM, Kang HS, Kim SK, Jun YH, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(3):135-40.
19. Fujisaki A, Kondo Y, Goto K, Morita T. Life-threatening anaphylaxis to leuporelin acetate depot: case report and review of the literature. *Int J Urol*. 2012;19(1):81-4.
20. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):135-47.
21. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl*. 2008;10(4):525-34.

22. Lopes MC, Ramos CO, Latronico AC, Mendonça BB, Brito VN. Applicability of a novel mathematical model for the prediction of adult height and age at menarche in girls with idiopathic central precocious puberty. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e480.
23. Lemaire P, Duhil de Bénazé G, Mul D, Heger S, Oostdijk W, Brauner R. A mathematical model for predicting the adult height of girls with idiopathic central precocious puberty: A European validation. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205318. <http://www.kamick.org/lemaire/med/girls-cpp15.html>.
24. Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero FJ, Cañete R, Castro-Feijoó L, Escribano A, et al. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):154-160.
25. BAYLEY N, PINNEAU SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr*. 1952;40(4):423-41.
26. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R79-87.
27. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):1973-8.
28. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):190-5.
29. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr*. 1998;157(5):363-7.
30. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotropin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):521-7.
31. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(2):140-4.
32. 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;123(4):e752-62.
33. Kim YJ, Lee HS, Lee YJ, Lim JS, Kim SY, Kim EY, et al. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(4):173-8.

AVANCES EN PATOLOGÍA PUBERAL

Molecular Basis of Delayed Puberty

Leo Dunkel

Centre for Endocrinology. William Harvey Research Institute, Barts & the London Medical School. Londres (Reino Unido)

Self-limited delayed puberty segregates within families with complex patterns of inheritance including autosomal dominant, autosomal recessive, bilineal and X-linked, although sporadic cases are also observed. The majority of families display an autosomal dominant pattern of inheritance (with or without complete penetrance) ⁽¹⁻³⁾. 50 to 75% of subjects with self-limited delayed puberty have a family history of delayed pubertal onset ⁽²⁾. Self-limited delayed puberty is not sex-specific, as near equal sex ratios amongst family members are seen ⁽³⁾. Although a predominance of males presenting with the condition has been noted, this may be a consequence of referral bias.

The neuroendocrine pathophysiology and its genetic regulation remain unclear in the majority of patients with delayed puberty ^(4, 5). Analysis of self-limited delayed puberty families is complicated by the fact that this phenotype represents the tail of a normally distributed trait within the population, so it is expected that variants that govern the inheritance of this condition may also be present in the general population at a low level. Thus, the absence of these variants in population databases cannot be used as an exclusion criterion during filtering of sequencing data. Instead, a comparison of prevalence of such variants must be made to identify those that are enriched in patients compared to the general population.

In view of the possible overlap between the pathophysiology of delayed puberty and conditions of GnRH deficiency, a few groups have specifically examined the contribution of mutations in CHH genes to the phenotype of self-limited delayed puberty. Studies in cohorts of kindreds with CHH have previously described mutations in Heparan Sulfate 6-O-Sulfotransferase 1 (HS6ST1), Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) and more recently in Klotho Beta (KLB) in a small number of CHH individuals and their relatives with delayed puberty ⁽⁶⁻⁸⁾. Most recently, a comparative

study of the frequency of mutations in 24 GnRH deficiency genes between probands with CHH and those with self-limited delayed puberty found a significantly higher proportion of mutations in the CHH group (51% of CHH probands vs 7% of delayed puberty probands, $p=7.6 \times 10^{-11}$), with a higher proportion of oligogenicity in the CHH group, suggesting mostly distinct genetic profiles in these two conditions ⁽⁹⁾. Mutations in KS genes such as ANOS1 and NSMF have not to date been identified in pedigrees with delayed puberty.

In studies specially examining delayed puberty cohorts, variants in several CHH genes including Gonadotropin Releasing Hormone Receptor (GNRHR), Tachykinin 3 (TAC3) and its receptor (TACR3), Interleukin 17 Receptor D (IL17RD) and Semaphorin 3A (SEMA3A) have been identified by whole exome sequencing ⁽¹⁰⁾. However, these variants have not been tested in vitro or in vivo for pathogenicity, or investigated for segregation with trait within pedigrees, and thus may be an over-estimation.

Using whole exome and targeted resequencing methods, a deleterious mutation in the CHH gene HS6ST1 was recently found as the likely causal factor for self-limited delayed puberty in one extended pedigree from the same large cohort of patients with familial delayed puberty ⁽¹¹⁾. The mutation was carried by six family members from three generations, all with typical features of self-limited delayed puberty. The proband had spontaneous onset of puberty at 14.3 years. Parallel studies in a murine model corroborated heterozygous Hs6st1 deficiency as a cause of delayed pubertal timing without compromised fertility. Thus, Hs6st1 +/- mice were born at normal Mendelian ratios without obvious defects in GnRH neuron or testes development, but females showed delayed vaginal opening, a marker of pubertal onset in female rodents. GnRH deficiency was excluded both in male and female Hs6st1 +/- mice, by reproductive competence and by normal spermatogenesis in males.

No abnormalities in olfactory bulb morphology, GnRH neuron number in the medial preoptic area or in GnRH neuron innervation of the median eminence were detected in *Hs6st1*^{+/-} mice. Instead, *Hs6st1* expression in the arcuate nucleus and paraventricular nucleus, where kisspeptin neurons and tanycytes modulate GnRH secretion and function^(12, 13), raises the possibility that *HS6ST1* haploinsufficiency affects the regulation of GnRH neuron activity or other relevant downstream pathways. These findings suggest that perturbations in a single allele of a gene regulating the HPG axis are sufficient to cause self-limited delayed puberty. In contrast, available evidence supports that more deleterious alterations in the same gene, or in combination with additional genes, are required to cause more severe CHH phenotypes⁽¹⁴⁾.

In support of this, using a similar approach with whole exome and targeted resequencing methods, two pathogenic mutations in Immunoglobulin superfamily member 10 (*IGSF10*) have been implicated as the causal factor for late puberty in six unrelated families from a large Finnish cohort with familial self-limited delayed puberty⁽¹⁵⁾. A further two rare variants of unknown significance were identified in four additional families from the cohort. Mutations in *IGSF10* appear to cause a dysregulation of GnRH neuronal migration during embryonic development (Figure 1), which presents in adolescence as delayed puberty without previous constitutional delay in growth. An intact GnRH neurosecretory network is necessary for the correct temporal pacing of puberty. Pathogenic *IGSF10* mutations leading to disrupted *IGSF10* sig-

nalling potentially result in reduced numbers, or mistimed arrival, of GnRH neurons at the hypothalamus, producing a functional defect in the GnRH neuroendocrine network. With this impaired GnRH system there would follow an increased 'threshold' for the onset of puberty, with an ensuing delay in pubertal timing. *IGSF10* loss-of-function mutations were also discovered in patients with a hypothalamic amenorrhoea-like phenotype. Although loss-of-function mutations in *IGSF10* were enriched in patients with CHH, these mutations did not alone appear sufficient to cause the phenotype of full GnRH deficiency, in view of lack of complete segregation with trait. These findings represent a fetal origin of self-limited delayed puberty, and suggest a potential shared pathophysiology between delayed puberty and other forms of functional hypogonadism such as hypothalamic amenorrhoea.

As loss-of-function mutations within the GnRH receptor are one of the most frequent causes of CHH, the *GNRHR* gene has been repeatedly sequenced in patients with self-limited delayed puberty⁽¹⁶⁾. However, only a small number of pathogenic mutations in this gene have been identified in this cohort of patients. A homozygous partial loss-of-function mutation in *GNRHR* was found in two brothers, one with self-limited delayed puberty and one with CHH⁽¹⁷⁾, and a further heterozygous mutation found in one male with self-limited delayed puberty⁽¹⁸⁾. Overall, the current picture indicates that the genetic background of CHH and delayed puberty may be largely different, or shared by as yet undiscovered genes⁽¹⁸⁾.

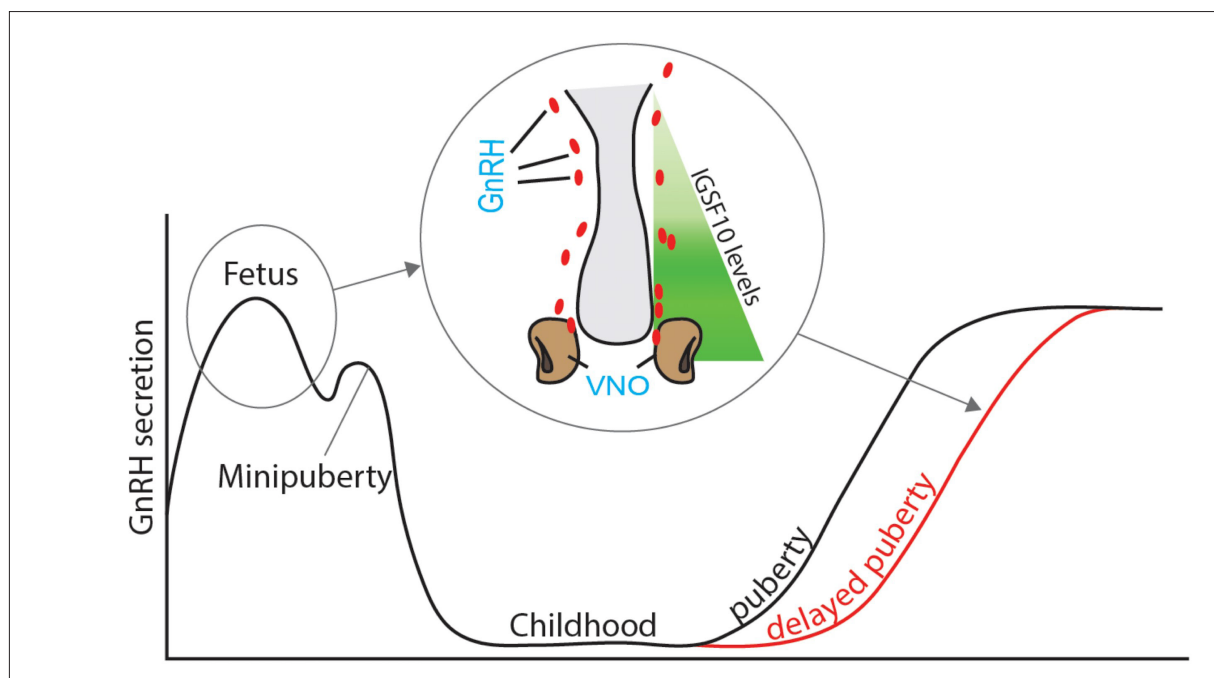


Figure 1. Schematic of the mechanism by which *IGSF10* mutations lead to delayed puberty.

Reduced levels of *IGSF10* expression during embryogenesis in the corridor of nasal mesenchyme from the vomeronasal organ to the olfactory bulbs result in delayed migration of GnRH neurons to the hypothalamus. This presents for the first time in adolescence as a phenotype of delayed puberty due to abnormalities of the GnRH neuronal network.

References

- Howard SR, Dunkel L. The Genetic Basis of Delayed Puberty. *Neuroendocrinology* 2018;106(3):283-291. doi: <https://doi.org/10.1159/000481569>. Epub 2017 Sep 18.
- Sedlmeyer IL: Pedigree Analysis of Constitutional Delay of Growth and Maturation: Determination of Familial Aggregation and Inheritance Patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5581-86.
- Wehkalampi K, Widen E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3):723-8.
- Cousminer DL, Leinonen JT, Sarin AP, Chheda H, Surakka I, Wehkalampi K, Ellonen P, Ripatti S, Dunkel L, Palotie A et al. Targeted resequencing of the pericentromere of chromosome 2 linked to constitutional delay of growth and puberty. *PLoS one* 2015; 10(6):e0128524.
- Wehkalampi K, Widen E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Association of the timing of puberty with a chromosome 2 locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12):4833-9.
- Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, Plummer L, Hoang X, Hall JE, Quinton R, Seminara SB, Hughes V, Van Vliet G et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(28):11524-9.
- Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno JS, Jr., Dwyer AA, Plummer L, Fliers E, Boepple P, Hayes F, Seminara S et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Molecular and cellular endocrinology* 2006; 254-255:60-9.
- Xu C, Messina A, Somme E, Miraoui H, Kinnunen T, Acierno J, Jr., Niederlander NJ, Bouilly J, Dwyer AA, Sidis Y et al. KLB, encoding beta-Klotho, is mutated in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *EMBO Mol Med*. 2017 Oct;9(10):1379-1397. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201607376>.
- Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, Dwyer AA, Santini S, Sykiotis GP, Chambion C et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(4):377-88.
- Zhu J, Choa RE, Guo MH, Plummer L, Buck C, Palmert MR, Hirschhorn JN, Seminara SB, Chan YM. A Shared Genetic Basis for Self-Limited Delayed Puberty and Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;jc20151080.
- Howard SR, Oleari R, Poliandri A, Chantzara V, Fantin A, Ruiz-Babot G, Metherell LA, Cabrera CP, Barnes MR, Wehkalampi K et al. HS6ST1 insufficiency causes self-limited delayed puberty in contrast with other GnRH deficiency genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(9):3420-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00646>.
- Parkash J, Messina A, Langlet F, Cimino I, Loyens A, Mazur D, Gallet S, Balland E, Malone SA, Pralong F et al. Semaphorin7A regulates neuroglial plasticity in the adult hypothalamic median eminence. *Nat Commun* 2015; 6:6385.
- Pielecka-Fortuna J, Chu Z, Moenter SM. Kisspeptin acts directly and indirectly to increase gonadotropin-releasing hormone neuron activity and its effects are modulated by estradiol. *Endocrinology* 2008; 149(4):1979-1986.
- Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, Plummer L, Hughes V, Seminara S, Cheng YZ et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of clinical investigation* 2007; 117(2):457-463.
- Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, Metherell LA, Sternberg MJ, Cabrera CP, Warren HR et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med* 2016; e201606250. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201606250>.
- Chevrier L, Guimiot F, de Roux N. GnRH receptor mutations in isolated gonadotropic deficiency. *Molecular and cellular endocrinology* 2011; 346(1-2):21-28.
- Lin L, Conway GS, Hill NR, Dattani MT, Hindmarsh PC, Achermann JC. A homozygous R262Q mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor presenting as constitutional delay of growth and puberty with subsequent borderline oligospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):5117-21.
- Vaaralahti K, Wehkalampi K, Tommiska J, Laitinen EM, Dunkel L, Raivio T. The role of gene defects underlying isolated hypogonadotropic hypogonadism in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Fertility and sterility* 2011;95(8):2756-2758.

AVANCES EN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y BASES MOLECULARES

Diagnosis criteria and molecular bases of Silver–Russell syndrome

Irène Netchine

Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint Antoine, APHP. Hôpital Armand Trousseau, Explorations Fonctionnelles Endocriniennes. Paris (Francia)

Silver–Russell syndrome (SRS, OMIM #180860, also known as Russell–Silver syndrome, RSS) is a rare, but well-recognized, imprinting disorder with prenatal and postnatal growth retardation. SRS is currently a clinical diagnosis and is defined based on a clinical scoring system¹: Table 1.

However, many conditions can clinically overlap with SRS, such as Temple Syndrome². It is critical to make an accurate diagnosis, because for some of these conditions, some treatments may be contraindicated, such as growth hormone replacement in Bloom or Mulibrey syndrome for example. Differential diagnoses of SRS have been recently reviewed, with some specific traits besides Fetal Growth Restriction (FGR). In

cases of FGR, head circumference and early feeding difficulties are cornerstone traits to distinguish between these various conditions. Furthermore, relative macrocephaly will expose to a high risk of hypoglycemia, which should be carefully monitored³. Molecular testing can confirm the diagnosis in around 60% of patient and enables stratification of patients with SRS into subgroups, which can lead to more tailored management. Insulin-like growth factor 2 (a major fetal growth factor) has been implicated in the pathophysiology of SRS, as the principle molecular mechanism underlying the disease is loss of methylation of the 11p15 region, including the imprinted insulin-like growth factor 2 gene. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 and recently identified rare molecular

Table 1. Netchine-Harbisson Clinical Scoring System (NHCSS) for SRS.

Clinical criteria	Definition
SGA (birth weight and/or birth length)	≤ -2SDS for gestational age
Postnatal growth failure	Height at 24±1 months ≤ -2SDS or Height ≤ -2SDS from mid-parental target height
Relative macrocephaly at birth	Head circumference at birth ≥ 1.5 SDS above birth weight and/or length SDS
Protruding forehead	Forehead projecting beyond the facial plane on a side view as a toddler
Body asymmetry	Leg length discrepancy (LLD) of ≥ 0.5 cm or arm asymmetry or LLD < 0.5cm with at least two other asymmetrical body parts (one non-face)
Feeding difficulties and/or low BMI	BMI ≤ -2SDS at 24 months OR Use of a feeding tube or cyproheptadine for appetite stimulation

defects (including PLAG1, HMGA2 and IGF2 genetic defects) have also been reported in patients with SRS⁴. A ‘normal’ result from a molecular test does not exclude the diagnosis of SRS. The first Consensus Statement on Silver Russell Syndrome has been held in 2015, on behalf of the COST Action BM1208 (European Network for Human Congenital Imprinting Disorders, <http://www.imprinting-disorders.eu>), ESPE, PES, APPEs and SLEP with the participation of five representatives from a parent support group from different countries. It has been first published in 2016³. For dissemination, a patient « friendly » document has been generated and has been or will shortly be translated into seven languages (<https://silverussellsyndrome.org/>). This consensus summarizes recommendations for clinical diagnosis and molecular investigation and management of patients with SRS. Considerable overlap exists between the care of individuals born small for gestational age and those with SRS. However, many specific management issues exist and evidence from controlled trials remains limited. The management of children with SRS requires an experienced, multidisciplinary approach. Specific issues include growth failure, severe feeding difficulties, gastrointestinal problems, hypoglycaemia, body asymmetry, scoliosis, motor and speech delay, sleep apnea and psychosocial challenges. An early emphasis on adequate nutritional status is important, with awareness that rapid postnatal weight gain might lead to subsequent increased risk of metabolic disorders. The benefits of treating patients with SRS with growth hormone include improved body composition, motor development and appetite, reduced risk of hypoglycaemia and increased height. Clinicians should be aware of possible premature adrenarche, fairly early and rapid central puberty and insulin resistance. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues can delay progression of central puberty and preserve adult height potential. Long-term follow up is essential to determine the natural history and optimal management in adulthood³.

References

1. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, Lieber E, Harbison MD*, Netchine I. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypic/genotypic correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of medical genetics*. 2015;52:446-53.
2. Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastaraud S, Dubern B, Steunou V, Azzi S, Afejar A, Busa T, Pinheiro Canton A, Chalouhi C, Dufourg MN, Esteve B, Fradin M, Geneviève D, Heide S, Isidor B, Linglart A, Morice Picard F, Naud-Saudreau C, Oliver Petit I, Philip N, Pienkowski C, Rio M, Rossignol S, Tauber M, Thevenon J, Vu-Hong TA, Harbison MD, Salem J, Brioude F, Netchine I, Giabiconi E. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(7):2436-46. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02152>.
3. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton APM, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabiconi E, Grimberg A, Gronskov K, Hokken-Koelega ACS, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba, M, Tumer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJG, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13:105-24, 2017. <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.138>.
4. Abi Habib W, Brioude F, Edouard T, Bennett JT, Lienhardt-Roussie A, Tixier F, Salem J, Yuen T, Azzi S, Le Bouc Y, Harbison MD, Netchine I. Genetic disruption of the oncogenic HMGA2–PLAG1–IGF2 pathway causes fetal growth restriction. *Genetics in Medicine*. 2018;20:250-8. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.105>.

AVANCES EN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y BASES MOLECULARES

Diagnóstico clínico y molecular, cribado y manejo del síndrome de Beckwith-Wiedemann

Jair Tenorio, Pedro Arias, Pablo Lapunzina

Laboratorio de Sobrecrecimientos, Sección de Endocrinología Molecular, INGEMM Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz, Idipaz, CIBERER Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Raras, ISCIII. Madrid

Introducción

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) es un trastorno del imprinting genómico que se caracteriza por una variabilidad fenotípica que puede incluir sobrecrecimiento, macroglosia, defectos de la pared abdominal, hipoglucemia neonatal, sobrecrecimiento lateralizado y predisposición a tumores embrionarios^{1,2}. La delineación de los defectos moleculares dentro de la región 11p15.5 improntada puede predecir los riesgos de recurrencia familiar y el riesgo (y tipo) de tumor embrionario³⁻⁵. A pesar de los avances recientes en el conocimiento de las bases moleculares de la patología, existe una marcada heterogeneidad en los criterios de diagnóstico clínico y la atención médica de estos pacientes. Recientemente se

acordaron 72 recomendaciones para el diagnóstico y manejo clínico y molecular de BWS, incluidos protocolos completos para el estudio molecular, la atención y el tratamiento desde el período prenatal hasta la edad adulta⁶. Las recomendaciones de consenso se aplican a los pacientes con espectro de Beckwith-Wiedemann (BWSp) que cubren el BWS clásico sin un diagnóstico molecular y los fenotipos relacionados con el BWS con una anomalía molecular de 11p15.5 (Figura 1). Aunque el grupo de consenso recomienda un programa de vigilancia de tumores dirigido a subgrupos moleculares, la vigilancia puede diferir según el sistema de salud local (por ejemplo, en los Estados Unidos), y los resultados de la vigilancia dirigida y universal deben evaluarse prospectivamente. Se requiere colaboración internacional, incluida la moni-

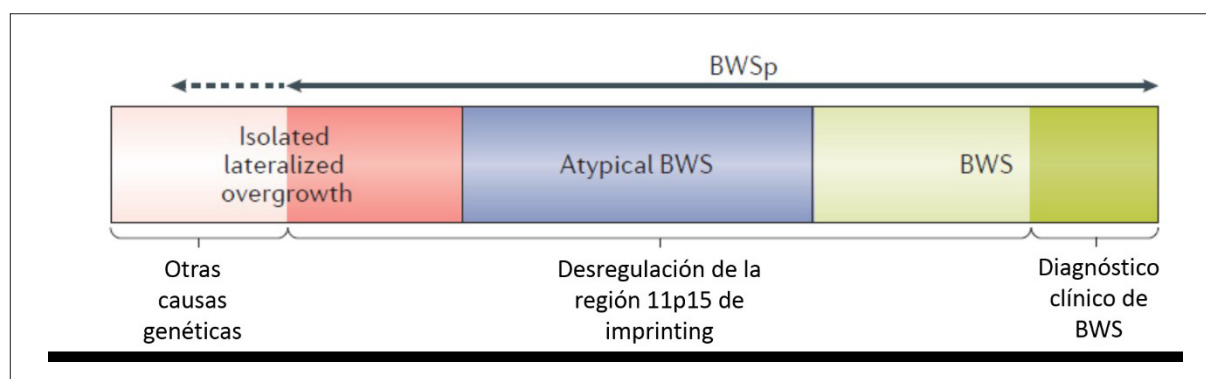


Figura 1. El espectro de Beckwith-Wiedemann.

El grupo de consenso presentó el concepto de Beckwith-Wiedemann Spectrum (BWSp) que incluye a pacientes con un diagnóstico clínico de síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) con o sin un cambio genético (epi) en el locus BWS en el cromosoma 11p15; pacientes con "BWS atípicos" (definidos como menos características cardinales y sugestivas que las necesarias para un diagnóstico clínico de BWS) y un cambio genético (epi) en el locus de BWS; y pacientes con "crecimiento excesivo lateralizado aislado" y un cambio genético (epi) en el locus BWS. La línea de puntos indica que algunos pacientes con crecimiento lateralizado aparentemente aislado y sin anomalías de 11p15 podrían posteriormente tener una anomalía de 11p15 en las pruebas en tejido o con una prueba más sensible. Los pacientes con BWS clínico y ninguna anomalía detectable de 11p15 pueden investigarse más a fondo con una evaluación clínica adicional y la consideración de otros síndromes que pueden tener características que se superponen con BWSp y que se justifiquen las pruebas apropiadas para esos síndromes.

Modificado de Brioude F, et al. 2018 (ref. 6).

torización prospectiva de los resultados de la implementación de estas recomendaciones de consenso, para ampliar la base de evidencia para el diseño de vías de atención óptimas.

Aspectos clínicos del BWS

Desde las primeras descripciones de Beckwith y Wiedemann en la década de 1960, ha habido muchos intentos de definir el BWS utilizando diversos criterios clínicos; sin embargo, no ha surgido una definición clínica acordada de BWS^{1,2}. Desde los hallazgos en la década de 1990 de anomalías moleculares del cromosoma 11p15.5 en BWS, se ha reconocido que estos cambios genéticos y epigenéticos son frecuentemente en mosaico y conducen a una variedad de fenotipos clínicos⁷⁻⁹. Estos incluyen el “BWS clásico” (OMIM # 130650), que se caracteriza por macroglosia, defectos de la pared abdominal anterior y crecimiento excesivo prenatal y postnatal, entre otros, y también algunos casos de crecimiento excesivo lateralizado aislado (anteriormente llamado ‘hemihipertrofia aislada’ o ‘hemihiperplasia aislada’; OMIM # 235000) y pacientes con una anomalía molecular del cromosoma 11p15.5 que no encajan en estos dos primeros grupos, una condición denominada “BWS atípico”. Dados los fenotipos superpuestos y los mecanismos moleculares comunes entre estos grupos, un Grupo de consenso decidió que estas combinaciones de fenotipo y / o genotipo podrían clasificarse mejor como partes del espectro de BWS y que las recomendaciones de este consenso deberían aplicarse a individuos con características de este espectro de BWS⁶.

El BWS se caracteriza clásicamente por macroglosia, macrosomía, defectos de la pared abdominal y un mayor riesgo de tumores embrionarios¹⁰. Existe un creciente reconocimiento de que no todos los pacientes con BWS muestran todas estas características fenotípicas y que los pacientes no han sido diagnosticados porque no presentaron una de estas características, como la macrosomía, que inicialmente se consideró una característica cardinal, pero está presente solo en poco más de la mitad de los neonatos con un defecto molecular en 11p15.5. Las características clínicas descritas como parte del sistema de puntuación de consenso BWS incluyen características que, cuando están presentes, tienen más probabilidades de conducir a un diagnóstico positivo (denominado “Características cardinales”), que incluye macroglosia, omphalocele, crecimiento excesivo lateralizado, tumor de Wilms multifocal o nefroblastomatosis, hiperinsulinismo y hallazgos de patologías específicas (como citomegalia suprarrenal o displasia mesenquimatosas placentaria). La macrosomía se ha definido de acuerdo con diferentes criterios en diferentes cohortes clínicas, lo que dificulta la evaluación del papel que tiene como característica cardinal. El crecimiento excesivo lateralizado es el término nove-

doso para hemihipertrofia (o hemihiperplasia), que se define como crecimiento excesivo asimétrico de parte del cuerpo. Los tumores embrionarios, como los tumores de Wilms y el hepatoblastoma, pueden aparecer en pacientes sin BWS; sin embargo, los tumores de Wilms multifocales son más probables en BWS¹¹⁻¹³. Como característica cardinal, el hiperinsulinismo se define como hipoglucemia prolongada en el contexto de niveles elevados de insulina que duran más de una semana y / o requieren tratamiento intensificado, mientras que la hipoglucemia transitoria se resuelve sin la necesidad de una intervención adicional¹⁴. Si bien no siempre se pueden evaluar los hallazgos de patología (especialmente cuando no se sospecha la presencia de BWS antes del nacimiento o cuando se recolectan muestras de placenta), se debe considerar el diagnóstico de BWS en casos de citomegalia de la corteza suprarrenal, displasia mesenquimatosas placentaria y adenomatosis pancreática. Además, si las muestras están disponibles (especialmente de la placenta después del nacimiento) y se está considerando el diagnóstico, la investigación patológica puede ser necesaria para hacer el diagnóstico clínico⁶.

Conclusiones

Las recomendaciones del primer grupo de consenso internacional de BWS proporcionan un marco para mejorar el diagnóstico y la gestión de pacientes con BWS. Dado que BWS se caracteriza por una genética compleja y fenotipos multisistémicos variables, es importante que se identifique a un clínico de seguimiento para cada paciente para asegurar la coordinación de los numerosos aspectos de la atención durante la infancia. Las guías de diagnóstico y atención propuestas pretenden ser prácticas (por ejemplo, dirigir la vigilancia de tumores a grupos de alto riesgo). Sin embargo, en algunos sistemas de salud y entornos médico-legales, es posible que se requiera evidencia adicional para cambiar la práctica clínica.

Referencias Bibliográficas

1. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: Another syndrome. *West Soc Pediatr Res.* 1963;11.
2. Wiedemann HR. Familial malformation complex with umbilical hernia and macroglossia--a “new syndrome”? *J Genet Hum.* 1964;13:223-32.
3. Henry I, Bonaiti-Pellié C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G, Junien C. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature.* 1991;351(6328):665-7.
4. Reik W, Brown KW, Schneid H, Le Bouc Y, Bickmore W, Maher ER. Imprinting mutations in the Beckwith-Wiedemann syndrome suggested by altered imprint-

ting pattern in the IGF2-H19 domain. *Hum Mol Genet.* 1995;4(12):2379-85.

5. Hatada I, Ohashi H, Fukushima Y, Kaneko Y, Inoue M, Komoto Y, et al. An imprinted gene p57KIP2 is mutated in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet.* 1996;14(2):171-3.

6. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blik J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):229-249.

7. Ibrahim A, Kirby G, Hardy C, Dias RP, Tee L, Lim D, et al. Methylation analysis and diagnostics of Beckwith-Wiedemann syndrome in 1,000 subjects. *Clin Epigenetics.* 2014;6(1):11.

8. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet.* 1994;46(2):168-74.

9. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8-14.

10. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ, Ibrahim A, Blik J, Hopman S, et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A.* 2016;170(9):2248-60.

11. Brioude F, Lacoste A, Netchine I, Vazquez MP, Auber F, Audry G, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome: Growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):457-65.

12. Mussa A, Russo S, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. *Clin Genet.* 2016;89(4):403-41.

13. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Freschi A, Calzari L, Maitz S, et al. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(2):183-90.

14. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(1):F67-9.

AVANCES EN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y BASES MOLECULARES

Criterios diagnósticos y fundamentos moleculares del pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas

Guiomar Pérez De Nanclares Leal

Grupo de Investigación de Enfermedades Raras, Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz, Araba

Tras casi 80 años desde que Albright y colaboradores introdujeran por primera vez el concepto de resistencia en el órgano diana a la acción de una hormona¹, más de 35 expertos se reunieron a mediados del 2018 para establecer las bases de un primer consenso internacional para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas².

Como todo en ciencia, este primer consenso es el fruto del esfuerzo de muchos investigadores a lo largo de esos años. No en vano, se han dado muchos pasos desde que en 1942 Fuller Albright y sus compañeros describieran el pseudohipoparatiroidismo (PHP) como la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia asociada a valores elevados de PTH, sin alteración en la función renal¹. En los comienzos, las aportaciones estaban relacionadas con aspectos clínicos, consiguiendo identificar las características fenotípicas de estos pacientes, así como las alteraciones tanto neurocognitivas como endocrinológicas que pueden presentarse en los distintos subtipos de PHP (es decir, PHP1A, PHP1B, PPHP, POH).

En la actualidad, el término pseudohipoparatiroidismo (OMIM #103580 para PHP tipo 1A (PHP1A), #603233 para PHP1B y #612462 para PHP1C) describe un grupo de enfermedades caracterizado por la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia como consecuencia de la resistencia en los órganos diana a la PTH y, en algunos casos, resistencia a otras hormonas como TSH, gonadotrofinas, GHRH y calcitonina³. Los pacientes con PHP1A y PHP 1C suelen presentar un fenotipo característico denominado osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO del inglés *Albright's Hereditary Osteodystrophy*), caracterizado por un cierre prematuro de las placas de crecimiento, huesos cortos, talla baja y osificaciones ectópicas. Si este fenotipo está presente en ausencia de resistencia hormonal, en función de la extensión y profundi-

dad de las osificaciones ectópicas, estaremos ante un caso de pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP; OMIM #612463)⁴, heteroplasia ósea progresiva (POH, del inglés *progressive osseous heteroplasia*; OMIM #166350)⁵ u osteoma cutis⁶ (Tabla 1). En la literatura más reciente, se han ido describiendo otros rasgos frecuentes en estas enfermedades como pueden ser el retraso del crecimiento intrauterino⁷, la obesidad de diagnóstico temprano⁸, y la discapacidad intelectual con afectación principalmente de las habilidades verbales⁹.

No fue hasta 1990 cuando se describieron las primeras alteraciones genéticas en el gen GNAS (codificante de la subunidad alfa de la proteína G) como causales de PHP1A/1C y PPHP/POH^{10,11}, que identificaron también el fenómeno de impronta como responsable de la variabilidad clínica intrafamiliar en función del sexo del progenitor transmisor de dicha variante genética. Y diez años más tarde, Liu y colaboradores daban con el mecanismo causante del PHP1B, las alteraciones en el patrón de metilación del locus *GNAS*¹².

El avance experimentado en el campo de las técnicas moleculares ha permitido la identificación de la causa genética en una serie de enfermedades con características clínicas similares al PHP, como es el caso de la acrodisostosis (OMIM #101800), que, si bien se caracteriza también por la presencia de braquidactilia y, en algunas ocasiones, resistencia a la PTH, cursa con unas características propias como un dimorfismo facial más extenso, hipoplasia nasal y, en ocasiones, un grave retraso en el desarrollo^{13,14}. De hecho, fue posible constatar que todas estas enfermedades estaban causadas por alteraciones en genes de una misma vía de señalización, la de receptores mediados por proteína G α (Figura 1), lo que ha permitido que, tras el análisis molecular de esta vía, seamos capaces de identificar alteraciones epigenéticas o genéticas, tanto

Tabla 1. Resumen de las principales características bioquímicas y genéticas asociadas a los distintos subtipos de PHP.

TIPO	PTH sérica	AHO	Calcemia	Fosfatemia	Actividad Gs α	Resistencia Hormonal	Alteración molecular GNAS
PHP1A	Elevada	Presente	Bajo	Elevado	Disminuida	PTH/TSH/Gn/GHRH*	Variante genética, alelo materno
PHP1B	Elevada	Leve	Bajo	Elevado	Normal / Disminuida	PTH/TSH	Alteración epigenética, patrones de metilación
PHP1C	Elevada	Presente	Bajo	Elevado	Normal†	PTH/TSH/Gn/GHRH*	Variante genética, alelo materno
PPHP/POH	Normal	Presente	Normal	Normal	Disminuida	No*	Variante genética, alelo paterno

Gn: gonadotrofinas; *: en ocasiones se han descrito pacientes que no cumplen con la generalidad mencionada en la tabla; †: pudiera tratarse de una limitación intrínseca de la técnica empleada para la determinación de la actividad.

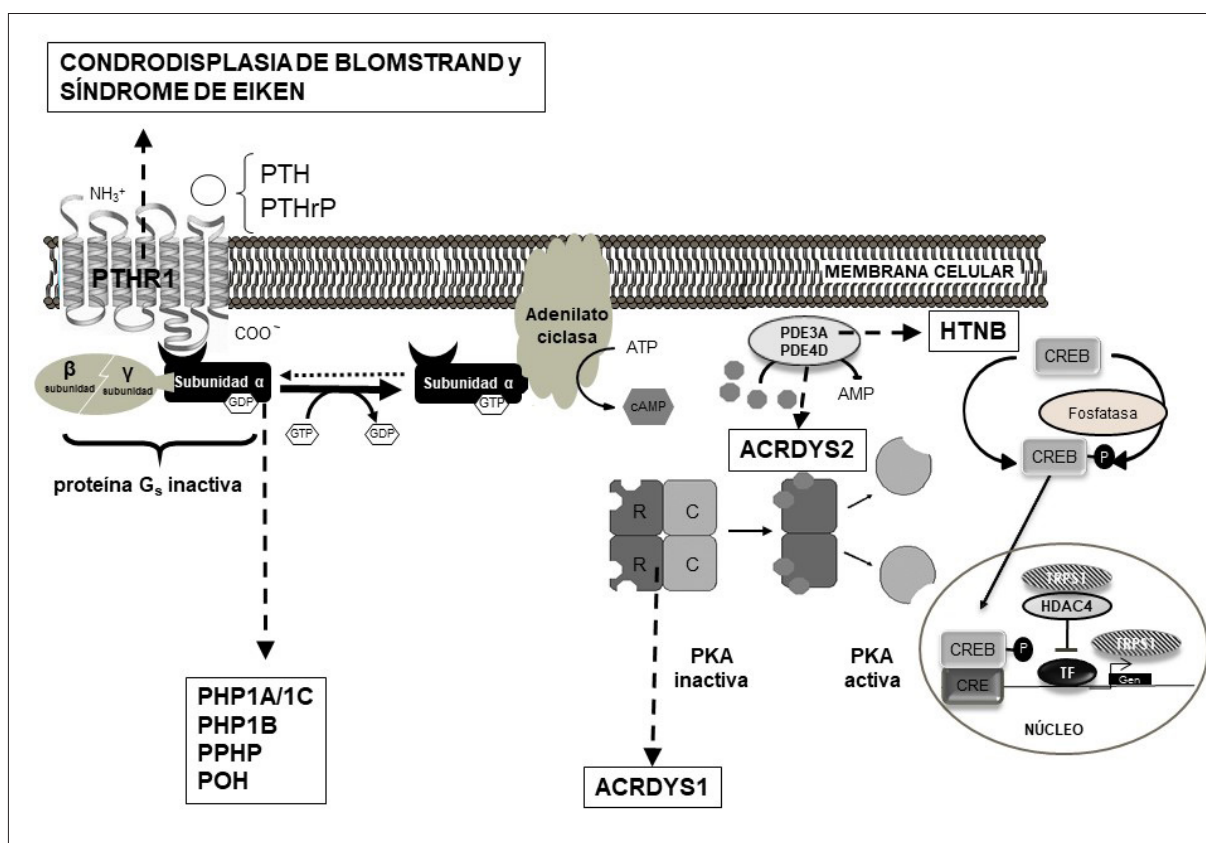


Figura 1. Representación de la cascada de señalización de PTH/PTHrP a través de su receptor PTHR1 acoplado a la proteína Gs. Se muestran las proteínas más relevantes, cuyos defectos moleculares son responsables de los distintos tipos de PHP y sus enfermedades relacionadas. ACRDYS: acrodisostosis, PKA: proteinquinasa A, HTNB: Síndrome de hipertensión y braquidactilia.

de novo como heredadas de forma autosómica dominante en el locus GNAS^{3,15,16}, PRKAR1A¹⁴, PDE4D^{13,17} o PDE3A¹⁸ en cerca del 80-90% de pacientes con PHP o enfermedades relacionadas.

Y así, en mayo de 2018, tras dos encuentros previos de preparación, una revisión de más de 800 artículos publicados entre 1990 y 2016 seleccionados en base a palabras clave que recogieran los aspectos clínicos

y moleculares de estas patologías, y mediante la aplicación de una metodología tipo Delphi¹⁹ adaptada para enfermedades raras, se elaboró el primer consenso internacional en el que se votaron y aprobaron con diferentes niveles de evidencia 14 recomendaciones sobre diagnóstico clínico, 11 sobre diagnóstico molecular y 39 sobre seguimiento y tratamiento².

Referencias Bibliográficas

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidism - an example of «Seabright-Bantam syndrome». *Endocrinology*. 1942;30:922-32.
2. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:476-500.
3. Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and $G\alpha$ -cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:347-56.
4. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudopseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1952;65:337-50.
5. Pignolo RJ, Ramaswamy G, Fong JT, Shore EM, Kaplan FS. Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis. *Appl Clin Genet*. 2015;8:37-48.
6. Adegbite NS, Xu M, Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1788-96.
7. Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, Tran LC, de Sanctis L, Elli F, et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1480-8.
8. Grütters-Kieslich A, Reyes M, Sharma A, Demirci C, DeClue TJ, Lankes E, et al. Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for GNAS Mutations and Methylation Changes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:2670-7.
9. Miyakawa Y, Takasawa K, Matsubara Y, Ihara K, Ohtsu Y, Kamasaki H, et al. Language delay and developmental catch-up would be a clinical feature of pseudohypoparathyroidism type 1A during childhood. *Endocr J*. 2019;66(3):215-221. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0326>.
10. Patten JL, Johns DR, Valle D, Eil C, Gruppuso PA, Steele G, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1990;322:1412-9.
11. Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES, et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:8287-90.
12. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. *J Clin Invest*. 2000;106:1167-74.
13. Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, Abhyankar A, Klein C, Kinning E, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet*. 2012;90:740-5.
14. Linglart A, Menguy C, Couvineau A, Auzan C, Gunès Y, Cancel M, et al. Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med*. 2011;364:2218-26.
15. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3020-30.
16. Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:146-58.
17. Lee H, Graham Jr. JM, Rimoin DL, Lachman RS, Krejci P, Tompson SW, et al. Exome Sequencing Identifies PDE4D Mutations in Acrodysostosis. *The American Journal of Human Genetics*. 2012;90:746-51.
18. Boda H, Uchida H, Takaiso N, Ouchi Y, Fujita N, Kuno A, et al. A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome. *J Hum Genet*. 2016;61:701-3.
19. de Villiers MR, de Villiers PJT, Kent AP. The Delphi technique in health sciences education research. *Med Teach*. 2005;27:639-43.

Pequeño para la Edad Gestacional en Endocrinología Pediátrica

Lourdes Ibáñez Toda, Grupo de trabajo del Pequeño para la Edad Gestacional de la SEEP*

Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Barcelona

*Grupo Formado por:

Antonio de Arriba Muñoz, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza; Jordi Bosch Muñoz, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; Paloma Cabanas Rodríguez, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela; Ignacio Díez López, Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu; Eugenio Fernández Hernández, Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla; María Magdalena Hawkins Solís, Hospital Infanta Sofía, Madrid; Abel López Bermejo, Hospital Dr. Josep Trueta, IDIBGI, Girona; José Manuel Rial Rodríguez, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife; Luis Salamanca Fresno, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Aproximadamente el 5-7% de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional (PEG), es decir, presentan un peso y/o longitud al nacer igual o inferior a -2 desviaciones estándar (DE) para la edad de gestación y sexo, comparados con estándares poblacionales. Más del 80% de estos pacientes experimentan crecimiento recuperador espontáneo en el período postnatal, que normalmente se completa en los primeros dos años de vida en los recién nacidos a término, pudiendo prolongarse hasta el tercer año de vida en los pretérmino. Cuando el crecimiento recuperador es rápido y exagerado, puede determinar hipertrofia de los adipocitos subcutáneos y depósito del exceso de lípidos de forma ectópica (hepato-visceral), lo que a su vez favorece el desarrollo ulterior de resistencia a la insulina y de un estado de inflamación de bajo grado ⁽¹⁾. Esta secuencia puede favorecer la aparición de hiperinsulinismo, de aumento de las concentraciones de IGF-I, y de disminución de las cifras de adiponectina de alto peso molecular (HMW-adip) –una adipoquina con acciones sensibilizantes a la acción de la insulina ⁽²⁾. Esta evolución es más frecuente en lactantes con ganancia rápida de peso que reciben lactancia artificial con fórmulas enriquecidas en proteínas ⁽²⁾. Los lactantes PEG tienen también concentraciones más elevadas de glucagon-like-peptide 1, que se correlacionan positivamente con la ganancia de peso, y que pueden modificar la regulación hipotalámica de la homeos-

tasis energética y aumentar el riesgo de desarrollar obesidad y diabetes ⁽³⁾.

El seguimiento longitudinal de cohortes de pacientes muestra que los PEG con crecimiento recuperador tienen mayor grosor de la íntima-media carotídea que los individuos nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG); estas diferencias son detectables ya al año de vida y persisten durante la infancia, lo que sugiere que en estos pacientes ocurre un envejecimiento acelerado de la pared arterial ^(4,5), Figura 1). El aumento de grosor de la íntima carotídea es más marcado en pacientes con mayor índice de masa corporal, y se acompaña de cifras más elevadas de tensión arterial ⁽⁶⁾. A los dos años de edad, los PEG tienen más grasa pre-peritoneal que los AEG detectable por ecografía (Figura 1), y entre los 3 y 6 años incrementan de forma significativa la grasa hepática, medida por resonancia magnética ^(4,5). El desarrollo de esta secuencia parece estar en parte influenciado por factores epigenéticos ⁽⁷⁾.

El acúmulo de grasa central (hepato-visceral) en los PEG con crecimiento recuperador rápido favorece la aceleración de la maduración ósea, y el inicio precoz de la síntesis de andrógenos suprarrenales (adrenarquia precoz con o sin pubarquia precoz), y puede determinar posteriormente avance puberal con menarquia temprana en niñas, y reducción de la ta-

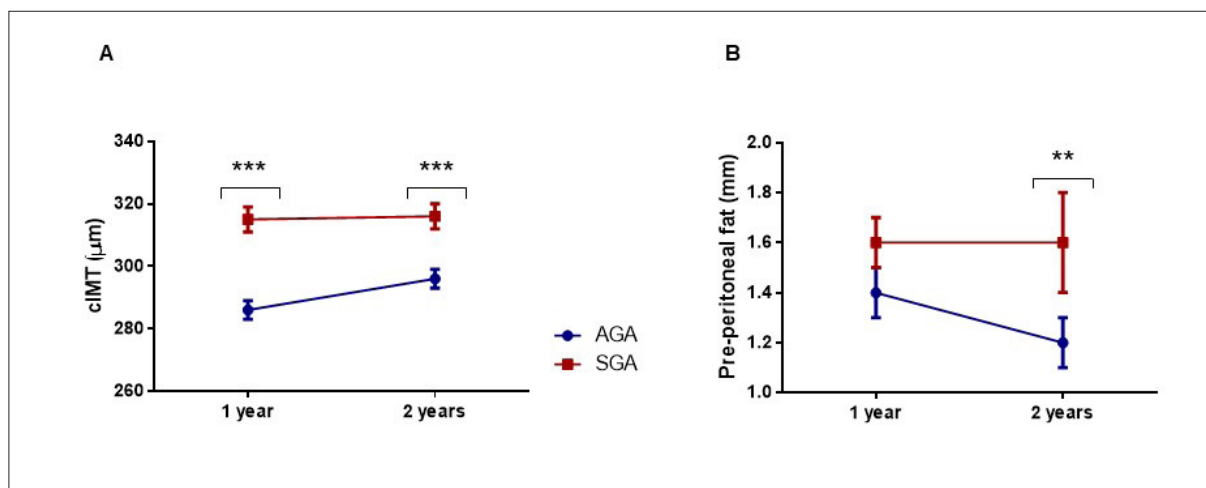


Figura 1. Resultados longitudinales (edad 1 año y 2 años) de la íntima-media carotídea (cIMT, A), y de la grasa pre-peritoneal (Pre-peritoneal Fat, B) en PEG con recuperación espontánea del crecimiento postnatal.

Los valores son promedio \pm error estándar. ** $p \leq 0.01$ y *** $p \leq 0.001$ para las diferencias entre grupos. Modificado de Sebastiani y cols (ref. 4).

lla final^(8,9). En adolescentes, existe mayor riesgo de desarrollar ciclos anovulatorios, y síndrome del ovario poliquístico⁽¹⁰⁾. La modulación de la resistencia a la insulina con agentes sensibilizantes a la acción de la insulina reduce la grasa hepato-visceral y modifica esta evolución⁽¹⁰⁾.

Los recién nacidos y lactantes PEG tienen menor perímetro cefálico, menor área cortical, y menor volumen de las sustancias blanca y gris⁽¹¹⁾. Pueden presentar retraso en la adquisición de las funciones motoras, y del lenguaje^(12,13). Los PEG sin recuperación postnatal tienen mayor riesgo de hiperactividad, déficit de atención y trastornos del comportamiento, tanto si son pretérmino como si son a término^(13,14); estas alteraciones también se detectan en adultos jóvenes⁽¹⁵⁾. Entre los 8 y 10 años, pueden presentar retraso en la lectura y escritura, y un coeficiente intelectual por debajo de la media para la edad, sobre todo si no tuvieron crecimiento recuperador postnatal^(16,17).

Alrededor del 10-15% de los sujetos PEG no experimentan crecimiento recuperador postnatal, lo que condiciona una talla final por debajo de la esperada para la talla media parental⁽¹⁸⁾. Las causas de esta evolución no se conocen con exactitud, ya que la mayoría de estos pacientes tienen respuesta normal de la hormona de crecimiento (GH) a los tests de estimulación, y a día de hoy no existen marcadores predictivos fiables^(19,20). La condición de PEG sin recuperación postnatal, con talla a los 4 años inferior a -2.5 DE y menor de -1 DE ajustada a la talla diana, es indicación de tratamiento con GH recombinante (rhGH) en Europa desde 2003⁽²¹⁾. Las dosis recomendadas se sitúan entre 0,035-0,067 mg/Kg/día⁽²¹⁾. La respuesta a la rhGH es muy variable entre pacientes; se considera una respuesta adecuada el incremento de al menos +0,5 DE de talla al final del primer año

de tratamiento⁽²¹⁾. El inicio temprano, la mayor afectación de talla, y la administración de dosis más elevadas de rhGH son factores de respuesta favorable, mayormente a corto plazo^(22,23). La mayoría de las sociedades científicas recomiendan el inicio precoz del tratamiento con rhGH, y existen estudios –sin talla final– que demuestran los beneficios auxológicos derivados de la terapéutica iniciada antes de los 4 años⁽²⁴⁾. En un estudio multicéntrico reciente realizado por el Grupo de Trabajo de PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) en el que se recogieron datos de 974 pacientes, la edad de inicio del tratamiento con rhGH fue como promedio de 7 años; la talla final se alcanzó en el 8% de la muestra, supuso una ganancia de aproximadamente 1,5 DE sobre la talla inicial, y no fue significativamente distinta de la talla media parental⁽²⁵⁾, Figura 2). En otro estudio piloto unicéntrico realizado en 25 pacientes, el inicio más precoz de la terapéutica (edad promedio, 4,8 años) no parece reportar beneficios adicionales en lo que respecta a la talla final (diferencia de -0,1 DE respecto a la talla media parental)⁽²⁶⁾. Los efectos sobre el perfil endocrino-metabólico de la rhGH incluyen la mejora de las cifras de tensión arterial, del perfil lipídico y de la composición corporal; los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado incluyen el desarrollo de resistencia a la insulina con hiperinsulinismo, y la disminución de las cifras de HMW-adip; estos cambios parecen ser reversibles al suspender el tratamiento^(27,28). La derivación de los PEG sin crecimiento recuperador al endocrinólogo pediatra para inicio de tratamiento con rhGH debe realizarse no más tarde de los 2-3 años de edad.

Los beneficios del tratamiento con rhGH en PEG con Síndrome de Silver-Russell (SSR) son controvertidos. El SSR no es indicación per se de tratamiento con rhGH, aunque en los ensayos clínicos que resultaron

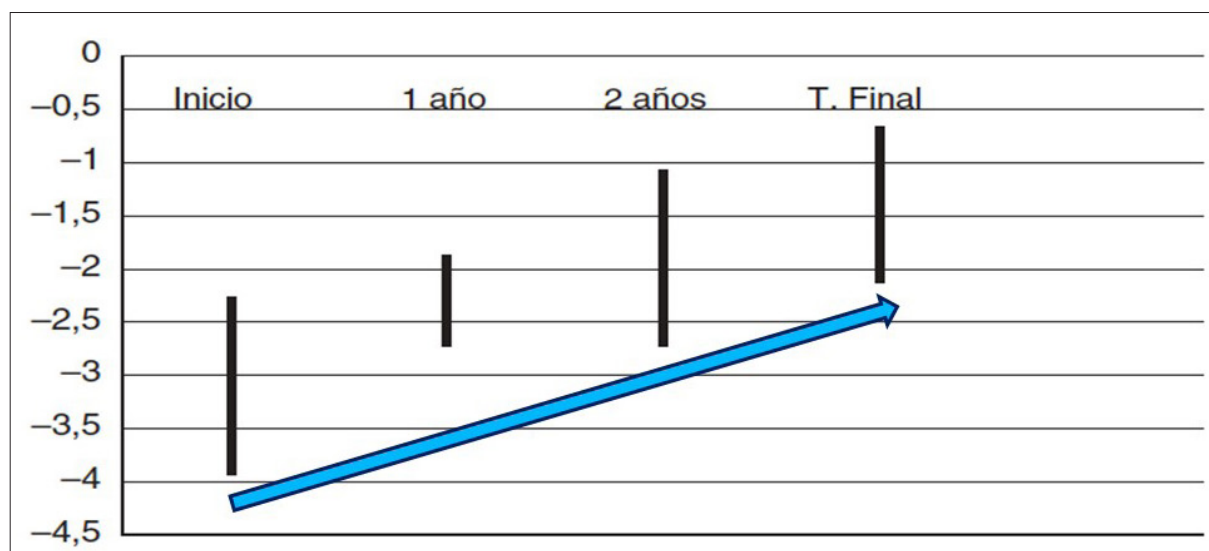


Figura 2. Talla final (desviaciones estándar de la media poblacional) en PEG sin crecimiento recuperador postnatal que recibieron tratamiento con rhGH (Estudio Multicéntrico Español).

Los valores representan promedio \pm DE. Modificado de Rial Rodríguez y cols (ref. 25).

en la aprobación de la indicación en PEG por parte de la European Medications Agency había un colectivo de sujetos con SSR⁽²¹⁾. Recientemente, se ha publicado el primer Consenso Internacional sobre diagnóstico y tratamiento en el SSR, en el que los expertos recomiendan iniciar precozmente (entre los 2-4 años) el tratamiento con rhGH, sobre todo en aquellos pacientes con malnutrición, hipotonía o episodios de hipoglucemia, utilizar la dosis mínima eficaz, y monitorizar las concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3, que tienden a ser elevadas, principalmente en pacientes con 11p15LOM⁽²⁹⁾. En uno de los pocos estudios a talla final realizado en SSR, la ganancia de talla fue similar a la de los PEG sin SSR, pero la talla final fue aproximadamente 0,5 DE inferior, atribuida a una talla inicial más baja, y al inicio precoz de la pubertad, motivo por el que recibieron tratamiento frenador con agonistas de GnRH un tercio de los pacientes⁽³⁰⁾.

En resumen, el crecimiento recuperador postnatal en el PEG debe ser moderado y progresivo, evitando el aporte calórico excesivo, el uso de leches fortificadas, y promoviendo la lactancia materna. Estas medidas son importantes para modular los factores de riesgo cardiovascular y prevenir el desarrollo de adrenarquia precoz y pubertad adelantada, que pueden comprometer la talla final. Los PEG pueden presentar alteraciones neurocognitivas, con trastornos del desarrollo motor y del aprendizaje. Los PEG sin crecimiento recuperador postnatal son candidatos al tratamiento con rhGH.

Referencias Bibliográficas

1. de Zegher F, Malpique R, García-Beltrán, C, Ibáñez L. Toward a simple marker of hepato-visceral adipo-

sity and insulin resistance: the Z-score change from weight-at-birth to BMI-in-childhood. *Pediatr Obes* 2019 (forthcoming).

2. de Zegher F, Sebastiani G, Díaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Breast versus formula-feeding for infants born small-for-gestational-age: divergent effects on fat mass and on circulating IGF-I and high-molecular-weight adiponectin in late infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1242-1247.

3. Díaz M, García-Beltrán C, López-Bermejo A, de Zegher, Ibáñez L. GLP-1 and IGF-I levels are elevated in late infancy in low birthweight infants, independently of GLP-1 receptor polymorphisms and neonatal nutrition. *Int J Obes* 2018; 42:915-918.

4. Sebastiani G, García-Beltrán C, Pie S, Guerra A, López-Bermejo A, Sánchez de Toledo J, de Zegher F, Rosés F, Ibáñez L. The sequence of prenatal growth restraint and postnatal catch-up growth: normal heart but thicker intima-media and more pre-peritoneal fat in late infancy. *Pediatr Obes* 2019; 14:e12476.

5. Sebastiani G, Díaz M, Bassols J, Aragonés G, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. The sequence of prenatal growth restraint and postnatal catch-up growth leads to a thicker intima media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes* 2016; 11:251-257.

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

7. Díaz M, García C, Sebastiani G, de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Placental and cord blood methylation of genes involved in energy homeostasis: association with fetal growth and neonatal body composition. *Diabetes* 2017; 66:779-784.
8. de Zegher F, García-Beltrán C, López-Bermejo A, Ibáñez L. Metformin for rapidly maturing girls with central adiposity: less liver fat and slower bone maturation. *Horm Res Paediatr* 2018; 89:136-140.
9. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril* 2011; 95:727-730.
10. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 100:499-508.
11. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko SV, Warfield SK, Mangin JF, Huppi PS. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008; 131: 2028-2041.
12. De Bie HMA, Oostrom KJ, Boersma M, Veltman DJ, Barkhof F, Delemarre-van de Waal HA, van den Heuvel MP. Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age. *PLoS One* 2011; 6e:24116.
13. Takeuchi A, Yorifuji T, Nakamura K, Tamai K, Mori S, Nakamura M, Kageyama M, Kubo T, Ogino T, Kobayashi K, Doi H. Catch-up growth and neurobehavioral development among full-term, small-for-gestational-age children: a nationwide Japanese population-based study. *J Pediatr* 2018; 192:41-46.e2.
14. Takeuchi A, Yorifuji T, Hattori M, Tamai K, Nakamura K, Nakamura M, Kageyama M, Kubo T, Ogino T, Kobayashi K, Doi H. Catch-up growth and behavioral development among preterm, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev* 2019; 41:397-405.
15. Suffren S, Angulo D, Ding Y, Reyes P, Marin J, Hernandez JT, Charpak N, Lodygensky GA. Long-term attention deficits combined with subcortical and cortical structural central nervous system alterations in young adults born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2017;110:44-49.
16. Puga B, Gil P, de Arriba A, Labarta JI, Romo A, Mayayo E, Ferrández Longás A. Neurocognitive development of children born small for gestational age (SGA). An update. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9:716-726.
17. Partanen L, Korkalainen N, Mäkilä K, Olsén P, Laukkanen-Nevala P, Yliherva A. Foetal growth restriction is associated with poor reading and spelling skills at eight years to 10 years of age. *Acta Paediatr* 2018; 107:79-85.
18. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38:733-739.
19. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38:267-271.
20. Harding JE, McCowan LM. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2003; 74:13-26.
21. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A & Consensus Group. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:804-810.
22. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3584-3590.
23. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005; 115:e458-62.
24. Argente A, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, López-Siguero JP, Moreno ML, Rodríguez-Hierro F on behalf of the Spanish SGA Working Group. Improvement in growth after two years of growth hormone (GH) therapy in very young children born small for gestational age (SGA) and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3095-3101.
25. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, Hawkins Solís MM, Martínez-Aedo Ollero MJ, Rodríguez Dehli AC, Ibáñez Toda L, en representación del Grupo de trabajo para el estudio del paciente pequeño para la edad gestacional (PEG) de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86:249-254.

26. Rios A, Malpique R, Faus A, Ibáñez L. Talla final en pacientes nacidos pequeños para edad gestacional con inicio temprano de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019;10 Suppl 1: Abstract 116. (Forthcoming May 2019).
27. Ong K, Beardsall K, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2005; 81:973-980.
28. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age: effects on abdominal fat partitioning and circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2234-2239.
29. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-term results of GH treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2105-2112.
30. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliiek J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:105-124.

Monitorización continua de glucosa intersticial y diabetes mellitus tipo 1

María Martín Frías

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

La tecnología aplicada a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ayuda a mejorar el control metabólico y la calidad de vida de nuestros pacientes y sus cuidadores, siempre que se use de forma adecuada. En este ámbito, los cambios se producen de una forma muy rápida, por lo que los profesionales que trabajamos en el campo de la diabetes tenemos que ser muy dinámicos en el aprendizaje e implementación de los avances tecnológicos y nuevos dispositivos.

Los estudios DCCT y EDIC evidenciaron que para la mejora del control metabólico con la terapia intensiva (tanto MDI como ISCI) es necesario realizar frecuentes glucemias capilares y usar dicha información para hacer ajustes en el tratamiento. Se ha demostrado una reducción de hasta 0,2% en la HbA1c por cada control glucémico diario adicional. Pero los glucómetros, aunque se han perfeccionado, solo nos aportan una información puntual. Por eso, el desarrollo de los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG o *sensores de glucosa*) ha supuesto una revolución en el tratamiento de la DM1. En los últimos 20 años hemos pasado de los primeros dispositivos, que solo permitían un análisis retrospectivo, a los actuales sistemas de MCG-RT (a tiempo real) que, de forma mínimamente invasiva, muestran valores de glucosa intersticial de forma continua (cada 1-5 minutos), informando sobre la tendencia-dirección y velocidad de cambio y avisando con alarmas cuando los valores de glucosa salen del rango programado. Esto nos ofrece la posibilidad de ser capaces de anticipar y, con ello, evitar el riesgo de desarrollar eventos de hipoglucemia y/o hiperglucemia graves. La mejora en la precisión y fiabilidad de estos sistemas de MCG-TR ha modificado el panorama de uso de esta tecnología. Así, se ha producido su integración con los sistemas ISCI en lo que conocemos como *sistemas integrados*, que inicialmente suspendían la infusión de insulina ante niveles de glucosa por debajo de un umbral prefijado, después ante la predicción de un valor bajo prefijado para evitar la

hipoglucemia y, más recientemente, liberan automáticamente insulina ante un valor de glucosa por encima del umbral prefijado. Además, la última generación de ciertos sensores ha conseguido autorización para la toma de decisiones en el ajuste terapéutico^{1,2}.

Desde el año 2006 ha habido un incremento exponencial de trabajos que demuestran la eficacia de los sistemas de MCG-TR en la mejora del control metabólico de los pacientes con DM1³. Como resumen: el uso de estos sistemas se asocia a la reducción de HbA1c y de la variabilidad glucémica y al incremento en el tiempo en rango (70-180 mg/dl); la mejora es mayor a mayor HbA1c de partida y, fundamentalmente, a mayor frecuencia de uso del sensor, con reducción de los eventos de hipoglucemia y mejorado de la percepción de calidad de vida de los pacientes y/o cuidadores (especialmente en los pacientes pediátricos), tanto en terapia ISCI como MDI.

En el año 2017, la Sociedad Española de Diabetes y nuestra Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica elaboraron un documento consenso de posicionamiento con las indicaciones de uso de los sistemas de MCG⁴, que en el caso de la edad pediátrica serían:

1. Control metabólico no óptimo para objetivos individualizados, a pesar de optimización de terapia intensiva (incluyendo ISCI), refuerzo educativo estructurado y adecuada adherencia del paciente/cuidadores;
2. Hipoglucemia grave o leve-moderada de repetición o desapercibida (mención especial de la hipoglucemia nocturna recurrente);
3. Necesidad de realizar >10 controles glucemia capilar/día para alcanzar el objetivo de control deseado. Se hace una mención especial para los niños <7 años de edad con gran variabilidad glucémica.

Sin embargo, no debemos de olvidar que el uso de la MCG necesita de unos **requisitos** especiales tanto por parte del paciente y/o cuidadores (alta motivación, adecuada adherencia a recomendaciones profesionales y falta de eficacia tras optimización del tratamiento), como por parte del equipo profesional (coordinación por facultativo con experiencia en MCG, realización de educación diabetológica estructurada para el consejo y entrenamiento en MCG, definición de objetivos esperados y seguimiento). Por ello, se reevaluará la adherencia a las recomendaciones establecidas y la consecución de los objetivos individuales a los 6 meses de iniciarse el tratamiento y en el seguimiento posterior. Igualmente, no debemos olvidar las **contraindicaciones de uso**: falta de predisposición por parte del paciente y/o cuidadores, temor o falta de confianza en el uso del dispositivo, alcoholismo y/o abuso de drogas y problemas psicológicos. Y tampoco los motivos para la **suspensión del uso**: falta de adherencia a las recomendaciones establecidas; baja frecuencia de uso del sensor (<70%), autoanálisis de glucemia capilar o calibraciones en caso necesario; incumplimiento de visitas médicas y refuerzos educativos programados; falta de consecución de objetivos esperados tras fase inicial de 6 meses o seguimiento posterior; falta de motivación o limitación funcional adquirida que impida el manejo adecuado de la tecnología en el seguimiento.

Como punto importante, ya mencionado previamente, para el uso efectivo y seguro de los sistemas de MCG se requiere de un programa estructurado con educación específica inicial, reciclajes posteriores y ganancia de experiencia gracias a la descarga, revisión e interpretación minuciosa de los datos (tanto en domicilio como en cada revisión clínica). Esto permitirá, por un lado, detectar patrones con el análisis del perfil glucémico ambulatorio y, por otro, con el análisis del día a día conocer la respuesta individual a la acción de la insulina, así como el efecto de diferentes ingestas, el ejercicio físico, los cambios emocionales o los procesos intercurrentes, lo que ayudará a realizar ajustes personalizados y dinámicos en cada paciente.

En el encuentro hablaremos sobre los diferentes dispositivos de MCG que existen actualmente en el mercado y las características de cada uno de ellos (información que aportan, precisión, calibración, duración, alarmas, coste...), así como sus limitaciones y barreras de uso actual (especialmente en nuestra población pediátrica). Además, compartiremos casos clínicos que ilustran los beneficios del uso de la información adicional aportada por los diferentes sistemas de MCG en el ajuste dinámico de la DM1 de nuestros pacientes, junto a los resultados de la bibliografía más reciente. Os animo a participar activamente en el encuentro intercambiando experiencias que nos permitan desarrollar una actitud proactiva (y no reactiva) que podamos transmitir a nuestros pacientes y que les ayude en su día a día con diabetes gracias a lo todo lo que nos ofrecen estos dispositivos: "Monitorización".

Referencias Bibliográficas

1. ISPAD Clinical Practise Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27):302-325.
2. ISPAD Clinical Practise Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2018;19 (Suppl 27):105-114.
3. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl 1):S71-S80.
4. Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso de la monitorización continua de la glucosa en España. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65(Suppl 1):24-28.

COMUNICACIONES ORALES: OPTAN A PREMIOS FSEEP

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

O1/d2-001 Crecimiento**SUBUNIDAD ÁCIDO LÁBIL Y OTROS FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS VARIACIONES EN RELACIÓN CON LA TALLA BAJA Y EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

González Ildefonso, P.⁽¹⁾, Nieto, A.B.⁽²⁾, Martín Alonso, M.⁽¹⁾, Hernández Cerceño, M.I.⁽³⁾, Rojas Cuadrado, C.⁽⁴⁾, Prieto Matos, P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. ⁽²⁾ Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, Salamanca. ⁽³⁾ Servicio de Bioquímica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. ⁽⁴⁾ Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca.

Introducción

La subunidad ácido lábil (ALS) es una proteína que forma parte del complejo ternario del eje de la hormona de crecimiento (GH) cuyo objetivo es aumentar la vida media de la IGF1. La ALS tiene un papel importante en los efectos endocrinológicos de las IGFs en su tejido diana, pero históricamente ha recibido una atención limitada comparada con el resto de componentes del sistema circulante de las IGFs.

Objetivo

Describir los valores de normalidad de la ALS y de sus índices con la IGF1 y la IGFBP3 en población pediátrica. Analizar las modificaciones de la ALS en las causas de talla baja, el tratamiento con GH y otros factores.

Pacientes y métodos

Se recogen 1181 muestras de población entre 2 y 15 años. De ellos 446 pacientes con talla normal, 399 pacientes con talla baja sin tratamiento y 336 muestras de pacientes con talla baja de distintas etiologías en tratamiento con GH. Los pacientes

con talla baja sin tratamiento se distribuyen en 31 déficit de GH (DGH), 32 pequeños para su edad gestacional (PEG), 117 con talla baja idiopática (TBI), 44 con talla baja familiar, 66 con retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo y 109 con talla baja de otras etiologías. Se recogen datos de talla, estadio puberal, edad, ALS, IGF1, IGFBP3, antropometría neonatal y etiología de la talla baja. Se realiza estudio estadístico con SPSS marcando la significación estadística en 0,05.

Resultados

Los niveles de ALS, IGF1 e IGFBP3 se correlacionan en ambos sexos significativamente de forma positiva entre ellas al igual que con la edad de consulta. Existen diferencias significativas en los niveles de ALS (mU/ml) al estratificar por sexos (1413+514 vs 1697+480; $p<0,001$) y al dividir en pacientes pre-puberales y puberales (1413+422 vs 2092+495; $p<0,001$). Se realizan modelos de regresión para los valores de ALS, IGF1, IGFBP3 e índices IGF1/IGFBP3 y IGF1/ALS relacionados con la edad. Se realizan los normogramas ajustados con los diferentes Z-Score y separados por sexo y estadio puberal. Los Z-Scores de ALS e IGF1 en pacientes sanos se correlacionan de forma positiva con la desviación estándar (SD) de talla ($r=0,123$ y $0,143$; $p<0,01$) pero no con la SD de longitud de recién nacido (LRN). El Z-Score de IGFBP3 y los índices no se correlacionan con edad, LRN SD ni talla SD. Los niveles de ALS se encuentran disminuidos en pacientes con DGH con respecto al resto de causas de talla baja ($-1,7+1,67$ vs $-0,56+1,52$; $p<0,001$) y aumentan de forma significativa tras iniciar tratamiento con GH ($-1,7+1,67SD$ vs $0,34+1,8SD$; $p<0,001$). No existen diferencias entre los pacientes PEG con o sin TB ni entre los pacientes PEG con o sin tratamiento con GH. En el DGH los índices IGF1/BP3 e IGF1/ALS ($-0,66+1,21DS$ y $-0,73+1,24SD$) son menores ($p<0,05$) con respecto a la TBI ($-0,25+0,71$ y $-0,25+1,53SD$) y PEG con TB

(0,47+0,92SD y 0,33+1,03SD). Ambos índices aumentan de forma significativa en presencia de tratamiento con GH en pacientes con DGH (1,16+2,35SD y 0,76+1,5SD) y pacientes PEG (1,97+1,09SD y 1,07+1,4SD) ($p<0,001$).

Conclusión

Crear gráficas de normalidad para los niveles de ALS, IGF1/IGFBP3 y IGF1/ALS y poder calcular los z-scores es útil para el estudio de la talla baja y para monitorizar los cambios en pacientes tratados con GH. El DGH es la causa de talla baja que presenta los niveles más bajos de ALS.

O1/d2-002 Hipotálamo/Hipófisis

LA AGRUPACIÓN DE VARIANTES RELEVANTES EN *PROKR2* Y GENES RELACIONADOS CON LA VÍA FGF CONTRIBUYE A EXPLICAR LA VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO

Rodríguez Contreras, F.J.⁽¹⁾, Salamanca Fresno, L.⁽²⁾, Ramón Krauel, M.⁽³⁾, Suárez Ortega, L.⁽³⁾, Lacámara Ormaechea, N.⁽⁴⁾, Vallespín, E.⁽⁵⁾, Del Pozo, Á.⁽⁵⁾, Solís López, M.⁽⁶⁾, González Casado, I.⁽²⁾, Heath, K.⁽⁵⁾, Campos Barros, Á.⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. Centro de Salud Galapagar, Galapagar, Madrid. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda. ⁽⁵⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER U753), ISCIII, Madrid. ⁽⁶⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

Múltiples genes cuyas alteraciones patogénicas se han relacionado con el hipopituitarismo congénito (HIC) muestran penetrancia incompleta y expresividad variable, entre ellos *PROKR2* y *FGFR1* (clásicamente relacionados con el hipogonadismo hipogonadotropo congénito). Este hecho implica necesariamente la contribución simultánea de otros factores, genéticos o ambientales, en la expresión del fenotipo patológico que justifiquen dicha variabilidad. Presentamos 4 casos de HIC en los que se acumulan variantes patogénicas o potencialmente patogénicas en *PROKR2* y en genes de la vía de señalización FGF.

Objetivos

Evaluar la agrupación de alteraciones genéticas en las vías de señalización de la prokinetina y FGF en pacientes con HIC.

Materiales y métodos

106 pacientes con HIC [72 con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), 9 con deficiencia aislada de GH con anomalías de línea media (DAGH-LM) y 24 con displasia septo-óptica con disfunción hipofisaria (DSO)] fueron estudiados mediante secuenciación masiva dirigida con el panel HIPOPIT_V1, que incluye 50 genes relacionados con patología hipofisaria en humanos y 23 genes candidatos a partir de modelos animales.

Resultados

4 pacientes (3,5%) presentaron alteraciones en *PROKR2* y en algún gen relacionado con la vía FGF (*FGFR1*, *OTX2*, *HMX2*, *HMX3* y/o *IL17RD*). Los 4 comparten deficiencia de GH, neurohipófisis ectópica y alteración del tallo hipofisario. Probando 1: Mujer con DCHH (GH, TSH, ACTH, LH/FSH), con triada hipofisaria en RMN, con la variante probablemente patogénica NM_144773.2:c.254G>T, p.(Arg85Leu) en *PROKR2*, heredada de la madre sana, y la variante NM_023110.2:c.128T>G, p.(Phe43Cys) en *FGFR1*, heredada del padre sano. Probando 2: Mujer con DCHH (GH, TSH, ACTH), con neurohipófisis ectópica y tallo no visible, con la variante patogénica NM_144773.2:c.743G>A, p.(Arg248Gln) en *PROKR2* y la variante NM_023110.2:c.2314C>T, p.(Pro722Ser) en *FGFR1*, heredadas de la madre, y la variante NM_001105574.1:c.976G>A, p.(Ala326Thr) en *HMX3*, heredada del padre. Probando 3: Varón con DSO [DCHH (GH, TSH, ACTH) y agenesia del septo pelúcido], con neurohipófisis ectópica y tallo no visible, con la variante patogénica NM_144773.2:c.518T>G, p.(Leu173Arg) en *PROKR2*, la variante probablemente patogénica NM_172337.2:c.401C>G, p.(Pro134Arg) en *OTX2* y la variante NM_017563.3:c.1371T>G, p.(Ile457Met) en *IL17RD*. No se dispone de estudio familiar. Probando 4: Varón con DAGH-LM, con hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica y tallo adelgazado, con la variante patogénica NM_144773.3:c.253C>T, p.(Arg85Cys) en *PROKR2*, heredada del padre sano y la variante NM_005519.1:c.*1C>T en *HMX2*, heredada de la madre sana.

Discusión

La vía FGF es una de las principales vías de señalización implicadas en el desarrollo de la región hipotalámico-hipofisaria. La vía de la prokinetina (en la que *PROKR2* participa como receptor fundamental), además de influir en el desarrollo de los bulbos olfatorios y las neuronas GnRH, participa en el desarrollo embrionario del hipotálamo y en la angiogénesis de tejidos neuroendocrinos, cuya alteración se plantea como una potencial causa del síndrome del tallo hipofisario interrumpido. La agrupación de alteraciones en ambas vías en el mismo paciente heredadas de progenitores diferentes puede contribuir a justificar la expresión de un fenotipo de hipopituitarismo, ausente en los progenitores sanos,

portadores de una única alteración aislada en alguno de los genes de estas vías.

Conclusiones

La agrupación en un mismo individuo de alteraciones en *PROKR2* y en genes relacionados con la vía FGF se relaciona con la expresión de un fenotipo de HIC, caracterizado por al menos, deficiencia de GH y neurohipófisis ectópica. La oligogenicidad puede contribuir a explicar la penetrancia incompleta de alteraciones patogénicas en genes relacionados con el HIC.

O1/d2-003 Diabetes

HIPOGLUCEMIAS HIPOCETÓSICAS NEONATALES SECUNDARIAS A HIPERINSULINISMO TRANSITORIO. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON DIAZÓXIDO Y EXPERIENCIA CON EL TEST DE AYUNO DE RETIRADA DE TRATAMIENTO

Itza Martín, N.⁽¹⁾, Mora Palma, C.⁽¹⁾, Domínguez Riscart, J.⁽¹⁾, Sáenz De Pipaón Marcos, M.⁽²⁾, Campos Barros, A.⁽³⁾, González Casado, I.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Endocrinología Molecular, INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Jefe de Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

El hiperinsulinismo neonatal transitorio está descrito en neonatos con factores de riesgo (crecimiento intrauterino retardado (CIR), peso elevado para la edad gestacional (PEEG), estrés o asfixia perinatal, hijos de madre diabética...). Identificar a estos pacientes y proporcionarles el tratamiento adecuado de manera precoz constituye una prioridad para evitar la morbilidad neurológica asociada a las hipoglucemias recurrentes.

Objetivo

Describir la incidencia de los hiperinsulinismos transitorios. Caracterización clínica y respuesta a tratamiento de neonatos con hipoglucemias hipocetósicas secundarias a hiperinsulinismo (descartando formas monogénicas) ingresados en la Unidad de Neonatología de un hospital terciario desde el año 2015 a diciembre de 2018.

Materiales y métodos

Cohorte prospectiva. Se reclutan los recién nacidos mayores de 7 días de vida, que presentan más de una determinación de glucemia <50mg/dl, y que cumplen los criterios diagnósticos de hiperinsulinismo en el estudio realizado en hipoglucemia (insulina detectable, ácidos grasos libres disminuidos, aportes de hidratos de carbono >10mg/kg/min, cetonemia negativa y respuesta positiva al test de glucagón).

Resultados

De 3525 pacientes ingresados, el 0,8% (N=28) presentó hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo transitorio. 57% varones y 43% mujeres. El 57% de los pacientes eran de raza caucásica, 15% asiáticos, 4% hispanoamericanos, 10% africanos y 4% árabes. El 78% eran recién nacidos prematuros (RNPT) (mediana de 33 semanas de edad gestacional), el 71% había tenido al nacimiento peso o talla <-1,6 DE (con mediana de -1,9 DE de peso y -2,1 DE de talla). La mediana de edad al diagnóstico fue 26 días (RIQ 11-29 días), presentando todos los pacientes en ese momento nutrición enteral exclusiva. La mediana de glucemia al diagnóstico fue de 35 mg/dl; RIQ 30-41mg/dl; 3 pacientes (10%) eran hijos de madre diabética y el 40% de los casos presentaron un pH en sangre de cordón <7,20. El 85% de los pacientes recibe tratamiento con diazóxido (dosis mínima de 5 mg/kg/día y máxima de 10 mg/kg/día), presentando como efectos secundarios más frecuentes hipertricosis (91%) y edemas en 25% de los casos.

La duración del tratamiento con diazóxido tuvo una mediana de 91 días (RIQ 43-109). La respuesta fue positiva en todos ellos, realizándose de manera ambulatoria un test de ayuno para retirada segura del tratamiento, con glucemias > 60 mg/dl después de 10 horas de ayuno.

Al comparar los RNPT con los nacidos a término, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento con diazóxido, aporte máximo de hidratos de carbono o edad de resolución del cuadro. Tampoco se encuentran diferencias significativas al comparar los pacientes con PAEG y los BPEG. Se realiza estudio molecular mediante panel de NGS dirigido en el 70% de los pacientes, no encontrándose mutaciones en los genes causantes de formas monogénicas identificados hasta el momento (*ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4A*, *GLUD1*, *HADH*, *SLC16A1*, *GCK*, *UCP2*, *HNF1A*, *AKT2*, *INSR*, *CACNA1D*, sin embargo, se han encontrado variantes de probable significado patogénico (objeto de otra comunicación) en otros genes candidatos.

Conclusiones

El hiperinsulinismo transitorio es una entidad prevalente a tener en cuenta en neonatos con factores de riesgo. En nuestra serie, presentan hiperinsulinismo transitorio recién nacidos a término (21% de los pacientes) y recién nacidos con peso y/o talla adecuados para la edad gestacional (28%). El tratamiento con diazóxido a dosis bajas resulta efectivo en la resolución del cuadro. El test de ayuno podría ser una herramienta útil en la retirada segura del tratamiento de las hipoglucemias cuando se sospecha resolución del cuadro.

O1/d2-004 *Miscelánea*

DIABETES MELLITUS EN LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON HIPERINSULINISMO CONGÉNITO DEBIDO A MUTACIONES EN EL GEN ABCC8 Y NO PANCREATECTOMIZADOS

Clemente León, M.⁽¹⁾, Campos Martorell, A.⁽¹⁾, Fernández Cancio, M.⁽²⁾, Caimari Jaume, M.⁽³⁾, Martínez Salazar, R.⁽⁴⁾, Yeste Fernández, D.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽²⁾ Grupo de Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁽⁴⁾ BioCruces, Hospital Universitario Cruces, Bilbao.

Introducción

Las mutaciones en el gen *ABCC8* constituyen la alteración genética más frecuente en pacientes con hiperinsulinismo congénito, suelen dar lugar a formas graves de inicio neonatal. Existen pocos datos sobre la evolución natural de la enfermedad en pacientes no pancreatectomizados. La evolución a diabetes ha sido descrita en casos aislados.

Objetivo

Evaluar metabolismo hidrocarbonado en pacientes con hiperinsulinismo congénito por mutación en gen *ABCC8* y no pancreatectomizados.

Pacientes y métodos

Estudio longitudinal retrospectivo. Veinte de los 27 pacientes con mutaciones en gen *ABCC8* seguidos en nuestra unidad en los últimos 45 años, no fueron pancreatectomizados. Realización de monitorización continua de glucosa (MCG) anual/bianual desde el año 2003. Los resultados de la MCG se definieron como normales si todos los valores de glucemia <140 mg/dL. Realización de test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) desde los 5 años de edad si de detectaban hiperglucemias en la MCG (excursiones de glucosa >180 mg/dL en más de 1 ocasión).

Resultados

Seguimiento de 18 pacientes (1 paciente falleció por hipoplasia pulmonar y de otro no seguimiento desde los 2 años de edad). Edad media actual: 16.3±10 años (1.7-42). Once pacientes presentaron MCG normales durante su seguimiento; edad actual: 12.0±4.3 (18.5-4.9) años, 5 niñas. Estudio gen *ABCC8*: 5 homocigotos/ heterocigotos compuestos, 6 heterocigotos. Cinco respondieron a diazóxido. Siete pacientes presentaron hiperglucemias durante su evolución: 3 niñas. Edad actual 22.8 ± 10.6 años (9.6-42). Estudio gen *ABCC8*: 5 homocigotos o heterocigotos compuestos/ 2 heterocigotos. Ninguno respondió a diazóxido. El estudio de autoinmunidad pancreática (anticuerpos IA2, anti-GAD65

y antiinsulina) fue negativo en todos ellos: 4/7 evolucionaron a diabetes: 2 previamente publicados* (pacientes 1 y 2), el paciente 5 (heterocigoto compuesto) previamente descrito como intolerante* desarrolló diabetes a la edad de 26 años (hiperglucemia con HbA1c 6.7%). La paciente 6 (heterocigota) presentó el primer TTOG diabético a los 6 años de edad y fue insulinizada a la edad de 12 años. 3/7 pacientes presentaron hiperglucemias en la MCG desde la edad de 1 a 13 años y no reciben tratamiento hipoglucemiante actualmente. El paciente 3 tiene 16 años y 5 MCG realizados con mediana de glucemias máximas 209 mg/dL (194-262) y sin TTOG realizado. El paciente 4 tiene actualmente 20 años, glucemias máximas entre 162-181 mg/dL en los 3 sensores realizados y un TTOG diabético. El paciente 7 tiene actualmente 18 años, 8 MCG realizados con mediana de glucemias máximas de 164 mg/dL (98-238) y 4 TTOG realizados (3 normales, 1 intolerante y el último diabético).

Conclusiones

Un porcentaje importante de pacientes (7/18) con mutaciones en el gen *ABCC8* no pancreatectomizados presentaron hiperglucemias de inicio precoz y 4 de ellos diabetes. No se observó relación entre el desarrollo de diabetes y el genotipo *ABCC8*. Los pacientes respondedores a diazóxido no han presentado hiperglucemias durante su evolución. **Diabetes Care* 2008; 31: 1257-1259.

O1/d2-005 *Metabolismo y nutrición*

EFICACIA, SEGURIDAD Y EFECTOS METABÓLICOS DE LA RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO EN LA DIETA EN ADOLESCENTES CON OBESIDAD TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO

González Leal, R.⁽¹⁾, Martínez-Villanueva Fernández, J.⁽¹⁾, Argente Oliver, J.⁽¹⁾, Martos Moreno, G.Á.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

Las estrategias de intervención nutricional en adolescentes con obesidad son particularmente relevantes por la práctica ausencia de tratamientos farmacológicos disponibles. Entre ellas, la restricción de los hidratos de carbono (R-HC) podría determinar una modificación en la utilización de sustratos energéticos que ocasionaría modificaciones en la composición corporal y estatus metabólico de los pacientes.

Objetivo

Evaluar el efecto metabólico y sobre la composición corporal y los efectos secundarios de la R-HC y posterior normalización progresiva de los aportes de HC en la dieta de adolescentes obesos durante 12 meses.

Pacientes y métodos

Se reclutaron 111 adolescentes caucásicos ($14,50 \pm 1,76$ años; 64% niñas), obesos ($+4,58 \pm 1,84$ IMC-SDS) no sindrómicos. Se registraron peso, IMC, composición corporal (bioimpedanciometría Tanita® BC-420MA), glucemia, insulinemia (índice HOMA), perfil lipídico (cocientes LDL/HDL y triglicéridos/HDL), leptina y HMW-adiponectina, así como los efectos secundarios observados. Se evaluaron comparativamente dos intervenciones (ambas 1500 kcal/día): dieta R-HC (n= 55; HC=10% de aporte calórico diario meses 1 a 4; 30% meses 5 a 8 y 52% meses 9 a 12) vs. dieta N-HC (sin restricción de HC [52%], n=56). Las diferencias intra- e intergrupos en IMC se compararon a los 4, 8 y 12 meses. Las comparaciones referentes a parámetros metabólicos y de composición corporal se realizaron a los 3 y 12 meses.

Resultados

Ambos grupos eran comparables en sexo, edad, IMC, composición corporal y parámetros metabólicos. El IMC disminuyó significativamente en ambos grupos desde los 4 meses ($p < 0,001$), siendo significativa la interacción dieta /tiempo (descenso más acusado a los 4 meses en R-HC, $p < 0,01$) y observándose en R-HC el doble de pacientes con gran reducción ponderal ($>10\%$ del peso inicial) en todo el seguimiento ($p < 0,01$). Esta reducción ponderal se comprobó debida a una reducción exclusiva de la masa grasa en ambos grupos ($p < 0,001$), con similar interacción dieta/tiempo a la del IMC ($p < 0,01$) y evolución paralela de los niveles séricos de leptina. En ambos grupos se observó una disminución significativa intragrupo del índice HOMA a los 12 meses ($p < 0,001$), siendo ésta más precoz en el grupo R-HC ($p < 0,001$ a los 3 meses) e interacción dieta/tiempo, significativa. En una imagen especular, ambos grupos incrementaron significativamente sus niveles de HMW-adiponectina a los 12 meses ($p < 0,001$), de nuevo más precozmente en el grupo R-HC ($p < 0,001$ a los 3 meses). En relación con el perfil lipídico se observó, exclusivamente en el grupo R-HC, una disminución de los niveles de triglicéridos a los 3 meses ($p < 0,05$) y del cociente LDL/HDL a los 12 meses ($p < 0,05$). Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo R-HC, coincidiendo con la restricción al 10% de HC (sobre todo en el primer mes) y los más habituales fueron gastrointestinales, cefalea y episodios de pre-síncope.

Conclusiones

La R-HC es una opción segura y eficaz para el tratamiento de la obesidad grave en adolescentes, que determina una reducción más precoz e intensa del IMC y masa grasa, sin asociarse a un incremento en la tasa de recuperación ponderal en el primer año. La R-HC determina una mejoría más intensa y precoz de las comorbilidades metabólicas y del perfil de adipoquinas circulantes. El empleo de la R-HC requiere un seguimiento clínico estrecho si

bien los efectos secundarios, aunque frecuentes, suelen ser leves.

O1/d2-006 Tiroides/Paratiroides

APORTACIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL EN LA DETECCIÓN DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL

Grau Bolado, G.⁽¹⁾, Fernández Ramos, M.C.⁽²⁾, Artola Aizalde, E.⁽³⁾, Sarasua Miranda, A.⁽⁴⁾, Lizarralde Atristain, E.⁽⁵⁾, Díez Pérez, A.⁽¹⁾, Vela Desojo, A.⁽¹⁾, Rodríguez Estévez, A.⁽¹⁾, Díez López, I.⁽⁴⁾, Espada Sáenz-Torre, M.⁽⁶⁾, Rica Echevarría, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. ⁽²⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Basurto, Barakaldo. ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia, Donosti. ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Araba, Vitoria. ⁽⁵⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Mendaró, Mendaró. ⁽⁶⁾ Programa de cribado Neonatal, Salud Pública Gobierno del País Vasco, Zamudio.

La incidencia de hipotiroidismo central congénito (HCC) se estima entre 1:18.000-30.000 neonatos⁽¹⁾, estando la mayor parte de estos casos incluidos en un cuadro de deficiencia hipofisaria múltiple (DHM). Sus manifestaciones clínicas varían según la etiología, severidad del déficit, asociación de otras alteraciones hormonales y edad al diagnóstico⁽²⁾. Los programas de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito que determinan T4, pueden facilitar su diagnóstico.

Objetivos

Valorar las características de los pacientes con HCC controlados en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). Considerar la utilidad de la T4 del cribado neonatal en el diagnóstico precoz de una DHM.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de los HCC seguidos en las consultas de Endocrinología Infantil de la CAPV en los últimos 21 años [1997-2018: 426.174 recién nacidos vivos (RNV)]. Incluimos 20 pacientes con HCC. Se recogieron los resultados del cribado neonatal, datos clínicos, hormonales y de imagen de las historias clínicas. En la CAPV el cribado de hipotiroidismo en RNV se realiza a las 48 horas de vida mediante la determinación de T4 y TSH en papel de filtro⁽³⁾. El punto de corte inferior para la T4 es 6 µg/dL. Se excluyeron del análisis 2 casos en los que no constaba la determinación de T4. Los 18 pacientes incluidos se agruparon en 3 subgrupos en base al nivel de T4 del cribado: [T4] < 6 µg/dL (n=4), [T4] 6-8 µg/dL (n=8) y [T4] > 8 µg/dL (n=6). Se diagnosticó DHM si existía afectación ≥ 2 ejes hormonales. La insuficiencia suprarrenal (IS) diagnosticada en

el primer año de vida se consideró determinante de riesgo.

Resultados

La incidencia del HCC es de 1/22.308 RNV. Todos los HCC estudiados formaban parte de una DHM con malformación hipofisaria: 61% varones, mediana de edad gestacional 39 semanas (rango: 33-41) y mediana de peso al nacer 3.175 g (rango: 2.300-4.100). En 11/18 pacientes la DHM incluyó IS. La [T4] media en el cribado fue significativamente menor en estos casos [IS: $6,0 \pm 2,8 \mu\text{g/dL}$ vs no IS: $8,9 \pm 3,5 \mu\text{g/dL}$; U-Mann-Whitney $p=0,03$]. Cuatro pacientes tuvieron [T4] $<6 \mu\text{g/dL}$ en el cribado 3 de los cuales fueron diagnosticados de IS en el primer mes de vida, uno de ellos sin clínica. Un cuarto paciente, también asintomático, mantiene preservada su función adrenal a los 5 años. En 7/8 pacientes con [T4] neonatal entre 6 y $8 \mu\text{g/dL}$ la IS se diagnosticó en el primer año de vida asociada a clínica, alteración de la imagen hipofisaria y/o otros déficits hormonales. Uno de los 6 pacientes con [T4] $>8 \mu\text{g/dL}$ (rango: 8,4-12,5) en el cribado ha sido diagnosticado de IS hasta la fecha.

Conclusiones

La determinación de T4 en el cribado neonatal permite diagnosticar una cuarta parte de los HCC, lo que posibilita la rápida normalización de la función tiroidea y la detección precoz de otras deficiencias hipofisarias. En la mayoría de los pacientes con IS (10/11), ésta se diagnosticó el primer año de vida. En todos ellos, la [T4] del cribado neonatal fue $\leq 8 \mu\text{g/dL}$. Desde un punto de vista exclusivamente clínico, pudiera ser de interés elevar el punto de corte inferior actual de T4. 1) *Horm Res Paediatr* 2017. DOI:10.1159/000479367. 2) *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E297-300. 3) 2009.ISBN: 978-84-89342-42-2.

O1/d2-007 Tiroides/Paratiroides

NUEVA CAUSA DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS EN HUMANOS: MUTACIONES EN EL COACTIVADOR NCOA1

Roldán, M.B.⁽¹⁾, Lacámara, N.⁽²⁾, Martín-Frías, M.⁽¹⁾, Martos-Moreno, G.⁽³⁾, González-Guerrero, C.⁽²⁾, Argente, J.⁽³⁾, Barrio, R.⁽¹⁾, Moreno, J.C.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid. ⁽²⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, Madrid. ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Niño Jesús, Universidad Autónoma, Madrid.

Los receptores nucleares de hormonas tiroideas alfa y beta (TRA, TRB) son factores de transcripción dependientes de T3 que median sus efectos

sobre el eje tiroideo, el metabolismo, la frecuencia cardíaca y el neurodesarrollo cerebral. Para ejercer su función activadora o represora sobre los genes diana, los TRs necesitan unirse a otras proteínas, coactivadoras o correpresoras, en el núcleo. NCOA1 es un coactivador esencial que interactúa directamente con los TRs. Hasta el momento, no se han identificado defectos en NCOA1 en alteraciones humanas de la función tiroidea. Objetivo Investigar la base genética y la expresión clínica de pacientes con sospecha del Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RHT) sin mutaciones en los genes *THRA* ni *THRB*.

Métodos y pacientes

Análisis genético por secuenciación masiva (NGS) de 25 pacientes con sospecha de RHT sin defectos en *THRB*, *THRA* por secuenciación Sanger. Se realizó NGS con un panel tiroideo customizado de 390 genes, incluyendo 8 coactivadores y correpresores de TRs. Se caracterizó detalladamente la clínica y el perfil tiroideo de los pacientes portadores de mutaciones en *NCOA1*, incluyendo niveles de TSH, T4 libre y/o T3 libre, y el *ratio* TSH/4L, perfil metabólico, cardíaco y del neurodesarrollo infantil.

Resultados

Se han identificado 3 mutaciones patogénicas de NCOA1 en heterocigosis: 2 deleciones de 1 nucleótido que truncan la proteína por cambio en el patrón de lectura (p.L115fs; p.A803fs) y una deleción aminoacídica (p.585_585del) en el dominio NRID necesario para interactuar con los TR, en tres pacientes (P) con los siguientes fenotipos y perfiles hormonales: P1. Niña de 8,8 años con sospecha de RHT y valores de TSH: 2,33, 3,35 mU/L (n: 0,4-5), T4L: 1,90, 1,4 ng/dl (n: 0,7-1,6) pero *ratios* TSH/T4L (0,18, 0,94; n: 0,027-0,13) y T3L (5,11, 4,82 pg/ml; n: 1,71-4,53) permanentemente elevados. Diagnosticada de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en tratamiento con metilfenidato, C.I. límite y retraso del aprendizaje y lenguaje. Taquicardia controlada con propranolol. Ecografía tiroidea sin hallazgos. Madre con sospecha RHT. P2. Niña de 8 años con hipertirotrópinemia permanente (TSH: 5,2, 5,83), T4L normales (1,2; 1,08) pero TSH/T4L (0,36; 0,41) y T3L (4,7; 5,1) elevados. A los 10 años es diagnosticada de carcinoma folicular de tiroides y, tras la tiroidectomía, muestra resistencia a la supresión de la TSH a pesar de dosis elevadas de levotiroxina (4,3 ug/kg/día). P3. Niña de 10 años con hipertirotrópinemia (TSH: 8,13), T4L normal (1,13), relación TSH/T4L elevada (0,57) y T3L en límite alto (4,3) asociada a alteración de tolerancia a la glucosa con autoinmunidad tiroidea y pancreática negativas. Alteración difusa de la ecogenicidad tiroidea. La patogenicidad de las mutaciones identificadas y la homogeneidad del perfil hormonal indican la causalidad en esta asociación genotipo-fenotipo.

Conclusiones

Mutaciones en NCOA1, coactivador esencial de la ruta de señalización por TR beta (homeostasis del eje tiroideo) y por TR alfa (homeostasis neuronal y cardíaca) son consistentes con los fenotipos identificados de RHT por disregulación del *feed-back* negativo de la TSH por T3 en forma de hipertirotropinemia franca o relativa (ratio TSH/T4 elevado) de origen hipofisario y un hipertiroidismo fundamentalmente a costa de T3. La taquicardia, las alteraciones del neurodesarrollo tan frecuentes en la RHT clásica, incluso la intolerancia insulínica a la glucosa, encuentran explicación por el defecto de NCOA1, pues este coactivador es necesario para la expresión del sensor de glucosa GLUT2 en célula beta pancreática.

O1/d2-008 Displasias óseas

LA SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA REVELA EL DEFECTO MOLECULAR EN EL 21% DE PACIENTES CON TALLA BAJA Y ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS LEVES

Sentchordi Montané, L.⁽¹⁾, Aza Carmona, M.⁽²⁾, Benito Sanz, S.⁽³⁾, Vallespín, E.⁽⁴⁾, Del Pozo, A.⁽⁴⁾, Solís López, M.⁽⁵⁾, Barreda Bonis, A.C.⁽⁶⁾, Santos Simarro, F.⁽⁷⁾, Prieto Matos, P.⁽⁸⁾, González De Buitrago Amigo, J.⁽⁹⁾, Ruiz Ocaña, P.⁽¹⁰⁾, Lechuga Sancho, A.⁽¹⁰⁾, Ramírez Fernández, J.⁽¹¹⁾, González Casado, I.⁽¹²⁾, Ros Pérez, P.⁽¹³⁾, Heath, K.E.⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Leonor, Madrid. ⁽²⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁵⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁶⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁷⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁸⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Salamanca, Salamanca. ⁽⁹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ⁽¹⁰⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Puerta del Mar, Cádiz. ⁽¹¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid. ⁽¹²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽¹³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. UAM., Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. ⁽¹⁴⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad

Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos

El diagnóstico genético de la talla baja continúa siendo un reto para pediatras, endocrinólogos y genetistas. La implementación de las técnicas de secuenciación masiva amplía en los últimos años el paradigma diagnóstico. Nuestros

Objetivos

Fueron: 1) Determinar la presencia de variantes en genes implicados en displasias esqueléticas en una cohorte de probandos con talla baja y anomalías esqueléticas leves, 2) Evaluar el espectro clínico de estas displasias, así como describir nuevas entidades, 3) Identificar variables clínicas y radiológicas determinantes de un resultado positivo.

Material y métodos

Se recogieron de forma exhaustiva mediante cuestionario específico datos clínicos (antropometría, antecedentes médicos y exploración), radiológicos (edad ósea y serie esquelética) y familiares (tallas y rasgos esqueléticos de ambos progenitores) de 109 probandos con talla baja y anomalías esqueléticas leves remitidos para estudio. Se realizó en todos ellos un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SKELETASEQ V4-V8; 327-416 genes). Las variantes encontradas fueron validadas por secuenciación Sanger/array tanto en probandos como en los familiares disponibles. Se clasificaron las variantes usando las recomendaciones de ACMG. Se realizó el análisis estadístico mediante SPSS v.20.

Resultados

Se encontraron 23 variantes (11 patogénicas y 12 VUS; ACAN (n=10), IHH (n=8), y 1 en NPR2, CREBBP, COL2A1, PTPN11 y EXT1). Cuatro casos fueron *de novo* (24%) y 17 casos con herencia AD (76%). No se encontraron variantes de interés en los 86 individuos restantes. Comparando el fenotipo de probandos con hallazgo molecular positivo frente a probandos con estudio negativo encontramos: edad media 7,5 y 8,8 años, talla media -3 DE (-4,6/-2,1) y -2,99 DE (-4,5/-2) respectivamente, talla diana -1,8 DE (-2,65/+1,41) y -1,84 DE (-3,3/+0,53), desproporción corporal 66% vs. 33% (p<0,05), anomalías en la serie ósea 87% vs. 81%, al menos un progenitor con talla baja y signos esqueléticos de displasia esquelética 74% vs. 43% (p<0,05), braquidactilia 82% vs. 65% (p=0,12) y antecedente de PEG 39% vs. 25%. Hemos ajustado un modelo de regresión logística para predecir hallazgo molecular positivo a partir de las variables desproporción y braquidactilia en el probando y rasgos paternos/maternos de displasia esquelética encontrando que las tres variables se asocian significativamente

al resultado positivo con OR 2,5, 3,6 y 4,5 respectivamente. El probando con la variante en *CREBBP* presentaba un síndrome de Rubinstein Taybi atípico. Aquel con la variante en *PTPN11* presentaba un síndrome de Noonan oligosintomático. El probando con la variante en *EXT1* no presentaba osteocondromas en el momento del diagnóstico. Uno de los probandos afectos de braquidactilia A presenta una delección completa de *IHH*.

Conclusiones

1. Se ha podido detectar el defecto molecular 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 78% de los casos. 2. La presencia de desproporción, braquidactilia y al menos un progenitor con talla baja y rasgos displásicos predicen un resultado positivo en el estudio molecular dirigido. 3. Además la braquidactilia es el hallazgo radiológico más común; siendo su evaluación fácil y accesible para los clínicos debe ser recogida de forma sistemática en individuos con talla baja de causa desconocida. 4. La secuenciación masiva es una herramienta útil en el diagnóstico de pacientes con formas atípicas, atenuadas o en estadios precoces de enfermedades conocidas.

COMUNICACIONES ORALES

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Apr.522

O2/d2d3-009 *Crecimiento***DESARROLLO NEUROCOGNITIVO EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA**

García Ventura, M.⁽¹⁾, De Arriba Muñoz, A.⁽²⁾, Puga González, B.⁽³⁾, Labarta Aizpún, J.I.⁽²⁾, Ferrer Lozano, M.⁽²⁾, Serrano Viñuales, I.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.* ⁽²⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.* ⁽³⁾ *Psicóloga Fundación Andrea Prader, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.* ⁽⁴⁾ *Neonatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

Objetivos

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen mayor probabilidad de ver deteriorado su neurodesarrollo. El objetivo principal del trabajo es determinar el neurodesarrollo de los niños nacidos PEG desde los 3 a los 24 meses de vida. Además, comprobar si se producen cambios en la tendencia del desarrollo de la capacidad intelectual a lo largo de sus dos primeros años de vida.

Material y métodos

Estudio longitudinal, prospectivo, de valoración neurocognitiva mediante el test de Brunet-Lézine, a niños PEG desde los 3 a 24 meses entre 2000 y 2015. Evaluación neurocognitiva realizada a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y estandarizada con controles de referencia. El test evalúa el desarrollo psicomotor calculando el cociente de desarrollo global (CD), mediante las áreas de control postural y motricidad, coordinación óculo-motriz, lenguaje y sociabilidad. Se incluyeron pacientes que presentaron al nacimiento, longitud y/o peso <2 desviaciones

estándar (DS) para edad gestacional y sexo. Se excluyeron aquellos que desarrollaron enfermedades que pudieran tener implicaciones neurocognitivas. Variables principales: resultados del test a cada edad y valores de peso y de longitud al nacimiento. Variables secundarias: sexo, edad gestacional, gestación única/múltiple, test de Apgar (1/5 minutos), perímetro cefálico, realización de crecimiento recuperador. Se calcularon medidas centrales y de dispersión (media aritmética y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de la normalidad). Para análisis inferencial, comparación de medias (DM) mediante t-Student para datos independientes. Coeficiente de correlación de Pearson (p) y Rho de Spearman (R) para correlación entre variables cuantitativas (en función de la normalidad). Significación estadística $p < 0,05$.

Resultados

91 niños PEG, 47% niñas, 83,5% gestaciones únicas; edad gestacional media $37,7 \pm 2,05$ semanas. Peso medio al nacimiento 2053 ± 433 g ($-2,34 \pm 0,53$ SDS), longitud $43,9 \pm 2,6$ cm ($-2,68 \pm 0,79$ SDS). El 58% (IC 95%: 48 a 68%) realizó "catch up". Durante el seguimiento los PEG presentan peores puntuaciones a nivel neurocognitivo en todos los momentos estudiados que la población de referencia. Los que realizan "catch up" espontáneo presentan resultados similares a los que no lo realizan; solamente se encuentran diferencias entre los PEG "catch up" positivo y negativo en la sociabilidad a los 18 meses (DM: $-0,765$ SDS; IC 95%: -150 a $-0,03$; $p = 0,04$), siendo mejores los resultados en los que no lo realizan. No se han encontrado diferencias por sexos. Los PEG nacidos de gestaciones múltiples obtienen mejores puntuaciones totales a los 24 meses ($103,9 \pm 3,6$ vs $99,13 \pm 9,49$ SDS) (DM: $-4,76$; IC 95%: $-8,27$ a $-1,25$; $p = 0,009$). Existe correlación directa, positiva y significativa entre el desarrollo neurocognitivo y peso, en lenguaje a

los 3 meses ($p=0,33$; $p=0,01$) y control postural a los 9 ($p=0,31$; $p=0,02$); con la longitud, en sociabilidad a los 9 meses ($p=0,27$; $p=0,04$) y lenguaje a los 12 ($p=0,24$; $p=0,05$); y con el perímetro cefálico en coordinación ($p=0,32$; $p=0,02$) y puntuación total ($p=0,36$; $p=0,01$) a los 18 meses. La edad gestacional también se correlaciona con mejor neurodesarrollo a los 3 meses en coordinación ($R = 0,49$; $p=0,01$) y puntuación total ($R = 0,42$; $p=0,02$) y a los 6 meses en coordinación ($R = 0,35$; $p=0,02$), control postural ($R = 0,41$; $p=0,01$) y puntuación total ($R=0,44$; $p=0,01$).

Conclusiones

Los niños nacidos PEG presentan un deterioro en el neurodesarrollo mantenido hasta los 24 meses. La coordinación y el lenguaje tienden a mejorar con el paso del tiempo, al contrario, el control postural. Los valores antropométricos se correlacionan con peor desarrollo cognitivo a los 18 y 24 meses. Los PEG de parto múltiple muestran un neurodesarrollo próximo a la normalidad por encima de los 12 meses.

O2/d2d3-010 Crecimiento

CRECIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES INFECTADOS POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) CON TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

Domínguez Riscart, J.⁽¹⁾, Ara Montojo, F.⁽²⁾, Escosa García, L.⁽³⁾, Sáinz Acosta, T.⁽³⁾, Salamanca Fresno, L.⁽¹⁾, González Casado, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Servicio Infectología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos

Los niños infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) presentan una mayor incidencia de alteraciones en el crecimiento comparados con la población normal. Desde el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) múltiples estudios muestran mejoría en los patrones de crecimiento, aunque no llegan a alcanzar a la población general. Pocos estudios están realizados en países con recursos ya que la mayoría se han realizado en países subdesarrollados. Realizamos este estudio para caracterizar el crecimiento de estos pacientes y poder identificar posibles factores implicados en el crecimiento.

Materiales y métodos

Se recogen todos los niños infectados por VIH vía vertical, nacidos entre el año 2000 y 2017 pertenecientes a la cohorte española (CoRISpe) con seguimiento regular en los 10 años siguientes al inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Se

incluyen variables antropométricas, socioeconómicas, clínicas e inmunobiológicas durante el periodo de seguimiento.

Resultados

Incluimos un total de 124 pacientes. Todos los pacientes fueron infectados de forma vertical y todos iniciaron tratamiento antirretroviral. El 60,5% fueron mujeres y el 34% son nacidos fuera de España. El 55% de los casos fueron diagnosticados de forma precoz (en el primer mes de vida) y el 53% alcanzaron supresión viral en el primer año de vida. La mediana de recuento de células CD4: 1400 cel./mL [220 - 3600]. Solo 7 pacientes presentaron un diagnóstico tardío (recuento de CD4 menor de 200 cel./mL).

Al inicio de tratamiento los pacientes presentaron mediana de DE de peso: -1,19 [-1,7 a -0,29], DE de talla: -1,1 [-1,93 a -0,03] y DE de IMC: -0,72 [-1,31 a -0,04]. Al año del inicio de tratamiento, se observó mejoría en el peso, talla y velocidad de crecimiento con mediana de DE de peso: -0,65 [-1,13 a 0,02], DE de talla: -0,36 [-1,46 a 0,20] y DE de IMC: -0,67 [-1,07 a 0,42]. Hallándose diferencias significativas entre ambas mediciones (valor de p de 0,002; $<0,01$ y 0,031 respectivamente). En controles posteriores se mantiene estable cercana en la misma DE de peso, talla e IMC sin diferencias significativas. Al comparar subgrupos, observamos que los pacientes diagnosticados tardíamente o con peor control de la viremia presenta tendencia a peor crecimiento, pero no se encontraron diferencias significativas.

Conclusiones

En nuestro estudio, cohorte europea de pacientes infectados de VIH, encontramos una mejoría en patrones de crecimiento en los pacientes que han iniciado TARGA. Parece que el estado inmunológico tiene impacto sobre el crecimiento de estos pacientes en las primeras etapas de la vida. Se deberían plantear estudios más extensos para poder evaluar el papel del tratamiento, la carga viral y otros factores sobre el crecimiento a largo plazo de estos pacientes.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2019.Apr.523

O2/d2d3-011 Hipotálamo/Hipófisis

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS Y RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA

Corredor Andrés, B.⁽¹⁾, Dos Santos, T.J.⁽¹⁾, Alonso Cadenas, J.A.⁽²⁾, Muñoz Calvo, M.T.⁽¹⁾, Argente, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

Las deficiencias hormonales son frecuentes en la morbilidad secundaria al tratamiento del meduloblastoma.

Objetivo

Evaluar las alteraciones endocrinológicas secundarias al tratamiento oncológico y la seguridad de la terapia con hormona de crecimiento (GH).

Metodología

Estudio observacional longitudinal, que incluye pacientes diagnosticados de meduloblastoma entre los años 2004 y 2014, revisados hasta diciembre de 2018. En cada valoración endocrinológica se recogieron datos auxológicos, estadio puberal, control analítico: IGF-1, IGFBP-3, TSH, T4 libre, LH-FSH, estrógeno, testosterona, cortisol basal, glucosa e insulina y, de forma anual, edad ósea y ecografía tiroidea. Se realizó un análisis estadístico bivalente y multivariante. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 56 pacientes (39 varones) con una mediana de edad al diagnóstico de 5,17 años (IQR 5,29). Del total, 29 pacientes presentaron la primera recaída a los 2,92 meses (IQR 9,85). La valoración por Endocrinología se realizó a 43 pacientes a los 3,35 años (IQR 6,65) del diagnóstico, y la mediana de seguimiento fue de 4,44 años (IQR 6,01). Recibieron tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia 37 pacientes, y en 11 de ellos se efectuó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En 6 pacientes se realizó cirugía y quimioterapia. Treinta y siete pacientes recibieron radioterapia cráneo-espinal de 31,2 Gy (IQR 12,6) y, 22 ellos, además recibieron radioterapia de refuerzo en fosa posterior (RTFP) de 54 Gy (IQR 30), con una mediana de edad 5,87 años (IQR 5). Se objetivó correlación entre RTFP y el número de déficits $r = 0,43$ ($p = 0,043$). La tasa de incidencia de tener, al menos, una deficiencia hormonal fue de 22 por 100 personas/año seguimiento. A los 6 años del inicio de la radioterapia la incidencia acumulada de déficits endocrinológicos fue del 30% y a los 14 años 67,6%. El déficit más frecuente fue el hipotiroidismo (13 primarios, 5 centrales) tras 2,96 años (IQR 3,52) del inicio de la radioterapia; le sigue en frecuencia el déficit de GH (17 pacientes) a los 3,74 años (IQR 5,23), y el hipocortisolismo (10 pacientes) a los 2,3 años (IQR 3,92). Cuatro pacientes presentaron hipogonadismo y necesitaron terapia hormonal sustitutiva. Hay una diferencia significativa entre el número de Gy de RTFP en los pacientes hipotiroideos y con déficit de GH, Mann-Whitney $p < 0,05$. De los 17 pacientes con deficiencia de GH, 11 de ellos recibieron tratamiento (7 varones) a los 3,17 años (IQR 3,02), tras la remisión completa. La mediana de inicio del tratamiento fue de 12,14 años (IQR 4,02). La velocidad de crecimiento previa al tratamiento fue de $-3,07 \pm 1,66$

SD, y en el primer año de tratamiento $0,27 \pm 2,50$ SD. Transcurridos 3,66 años de terapia (IQR 4,06), cuatro pacientes alcanzaron una talla final en -1 SD (IQR $-2,04$) de su talla diana. Durante el tratamiento no se ha observado progresión de la enfermedad o aparición de otras tumoraciones.

Conclusiones

El seguimiento y monitorización de las alteraciones endocrinológicas es imprescindible para disminuir las comorbilidades que se incrementan con el tiempo. Los pacientes que reciben radioterapia y, en particular, radioterapia de refuerzo en fosa posterior, presentan mayor riesgo de hipotiroidismo y de deficiencia de GH. El tratamiento con GH, aunque normalice el ritmo de crecimiento, no suele acompañarse de un adecuado crecimiento de recuperación para normalizar la talla adulta.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2019.Apr.524

O2/d2d3-012 Diabetes

BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS CANDIDATOS DE ETAPAS INICIALES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 PEDIÁTRICA

Villalba Felipe, A.⁽¹⁾, Murillo Vallés, M.⁽²⁾, Rodríguez-Fernández, S.⁽¹⁾, Perna-Barull, D.⁽¹⁾, Bel Comos, J.⁽²⁾, Vives-Pi, M.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Inmunología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁽³⁾ Servicio de Inmunología. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). ISCIII, Barcelona, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Objetivos

El déficit de biomarcadores limita la identificación de las diferentes fases de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Una etapa crucial de esta enfermedad es la remisión parcial (RP), popularmente conocida como *luna de miel*, que ocurre unos meses tras el diagnóstico y el inicio del tratamiento con insulina y se caracteriza por una disminución de los requerimientos de insulina y de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). La hipótesis del trabajo sería que las distintas alteraciones inmunológicas y metabólicas de esta fase se reflejarían en forma de biomarcadores que podrían ser de gran utilidad. El objetivo del estudio es identificar nuevos biomarcadores de etapas tempranas de DM1 y RP en los pacientes pediátricos con DM1 en términos de subpoblaciones linfocitarias y moléculas circulantes.

Material y métodos

Se reclutaron 52 pacientes pediátricos con DM1 (4-

15 años) y 30 sujetos control comparables en edad y sexo. Se determinó la concentración plasmática de proteínas relacionadas con autoinmunidad (ELISA) como la TGF- β , una molécula implicada en procesos de inmunomodulación y tolerancia, la expresión génica en células de sangre periférica mediante qRT-PCR y las subpoblaciones linfocitarias (citometría de flujo) desde el inicio clínico hasta el segundo año de progresión de la DM1, incluyendo la etapa de RP en los pacientes que la presentaron (definida por HbA1c corregida por dosis de insulina <9).

Resultados

Los resultados indican una reducción significativa de los niveles plasmáticos de TGF- β en los pacientes que se encuentran en fase de RP (6-12 meses de evolución de DM1), en comparación con el inicio clínico de la enfermedad. Además, se ha identificado un incremento en el número de linfocitos T reguladores (Treg) y B reguladores (Breg) durante el primer año de evolución de la enfermedad, en comparación con el momento del diagnóstico. No hay diferencias respecto a los sujetos control en ninguna fase.

Conclusiones

Estos datos sugieren que moléculas como TGF- β y las subpoblaciones linfocitarias reguladoras pueden estar relacionadas con la fase de RP y la evolución temprana de la DM1, en un intento de inmunoregulación durante la evolución no lineal de la DM1. En consecuencia, podrían ser potenciales biomarcadores para determinar la progresión de la DM1, para identificar la etapa óptima de inmunointervención y para monitorizar la respuesta terapéutica.

O2/d2d3-013 Diabetes

RESULTADOS PERINATALES EN UNA COHORTE DE EMBARAZADAS CON DIABETES TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON INFUSOR SUBCUTÁNEO DE INSULINA Y RELACIÓN CON REQUERIMIENTOS DE INSULINA MATERNOS

Bahillo Curieses, M.P.⁽¹⁾, Díaz Soto, G.⁽²⁾, García Calvo, S.⁽²⁾, De Luis Román, D.⁽²⁾, Matías Del Pozo, V.⁽³⁾, Álvarez Colomo, C.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Pediatría-Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. ⁽²⁾ Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. ⁽³⁾ Pediatría-Neonatología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. ⁽⁴⁾ Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Objetivos

La evolución de la diabetes tipo 1 (DM1) durante el embarazo se asocia a importantes cambios de los requerimientos de insulina. Un control inadecuado de la diabetes se relaciona con complicaciones materno-fetales. El objetivo del estudio es describir el control glucémico, las modificaciones de los

requerimientos de insulina durante el embarazo y su relación con los resultados perinatales en una cohorte de embarazadas con DM1 en tratamiento con infusor subcutáneo de insulina (ISCI) previa al embarazo.

Material y métodos

Estudio retrospectivo en mujeres gestantes con DM1 atendidas durante el periodo 2010-2018 en consulta pregestacional en tratamiento con ISCI. Se recogieron datos del control glucémico y modificaciones de requerimientos de insulina en la consulta pregestacional y de manera semanal a lo largo de la gestación, y tras el parto. Así mismo se recogieron resultados perinatales.

Resultados

En el periodo 2010-2018 fueron atendidas 18 gestantes con DM1 en tratamiento con ISCI en consulta pregestacional. La edad media fue 31,23 [DS 4,31] años, la evolución media de la diabetes 16,65 [DS 8,36] años y el IMC 24 [DS 2,31] kg/m². La HbA1c media previa al embarazo fue de 7,06% [DS 1,20], disminuyendo hasta HbA1c 6,22% [DS 0,67] previo al parto (p<0,001). Ninguna paciente precisó ingreso por descompensaciones agudas glucémicas. El 33,3% presentaban complicaciones microvasculares (retinopatía). Al valorarse los requerimientos de insulina durante el embarazo por periodos se observó un incremento de los requerimientos de insulina total y por kilo de peso de la 1ª a 10ª semana (S) de gestación, con posterior descenso de S11 a S18, y aumento final de S18 al parto (p<0,001). Se evidenció polihidramnios en el 5,9% y preeclampsia en el 23,5%. La edad gestacional media fue de 36,71 [DS 1,61] semanas. En el 64,7% el parto fue mediante cesárea. Un 44% de los recién nacidos (RN) presentaron macrosomía, 23,5% retraso de crecimiento intrauterino, 35,7% hipoglucemia, 7,1% hipocalcemia, 21,4% poliglobulia, 21,4% ictericia y 35,7% distrés respiratorio. El 68,8% precisó ingreso al nacimiento (43,8% Neonatología, 25% UCI neonatal).

Al comparar los requerimientos de insulina durante la gestación, aquellas mujeres con RN macrosómicos mostraban una tendencia a presentar mayores requerimientos de insulina totales y por kilo de peso durante toda la gestación (NS), sin encontrarse diferencias en glucemia media, desviación estándar, ni en porcentaje de glucemias por encima o debajo de objetivo (70-140 mg/dl) o en la programación ISCI. Las madres con niños con hipoglucemia neonatal presentaron mayores requerimientos de insulina (total y por kilo de peso) durante toda la gestación (p<0,05), así como una tendencia a presentar niveles de glucemia basal, desviación estándar y valores por encima de objetivo menores.

Conclusiones

1. Los requerimientos de insulina durante la gesta-

ción en DM1 en tratamiento con ISCI se modifican de manera dinámica y paralela en tres periodos diferenciados. 2. La presencia de hipoglucemia y macrosomía neonatal se relacionaron con mayores requerimientos de insulina totales y corregidos por Kg de peso durante toda la gestación. 3. A pesar del tratamiento con ISCI y su seguimiento en consulta pregestacional, la tasa de complicaciones perinatales es elevada siendo necesarios nuevos abordajes de tratamiento.

O2/d2d3-014 Diabetes

DEBUT DIABÉTICO EN MENORES DE 5 AÑOS: CARACTERÍSTICAS AL DEBUT Y DIFERENCIAS CLÍNICO-ANALÍTICAS CON LOS MAYORES DE 5 AÑOS

López Barrena, N.⁽¹⁾, Sagastizabal Cardelús, B.⁽¹⁾, Castel-Ruiz Molinelli, A.⁽¹⁾, Soto Sánchez, B.⁽¹⁾, Alcazar Romero, A.J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

Introducción y objetivos

El debut diabético en Pediatría se presenta en la mayoría de los casos con clínica cardinal (poliuria, polidipsia, pérdida de peso). Se ha descrito en la literatura un cuadro más grave y de instauración más rápida en los menores de 5 años, con mayor acidosis metabólica. Objetivo: analizar las diferencias clínico-analíticas en el debut diabético entre los menores y mayores de 5 años.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de todos los pacientes ingresados por debut diabético en nuestro Hospital durante los años 2007-2018. Se dividieron en dos grupos en función de la edad: grupo 1 (G1) de 0 a 4 años y grupo 2 (G2) de 5 a 15 años y se recogieron sus características demográficas, clínicas y analíticas. Se utilizaron tests Chi-cuadrado o exacto de Fisher y U de Mann Whitney, considerando significación estadística $p < 0,05$. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes (%) y las cuantitativas en medianas p50 (p25-p75).

Resultados

Se recogieron 76 pacientes: 20 menores de 5 años y 56 mayores, sin diferencias entre grupos en cuanto a sexo (varones 60% vs 55,3%, $p = 0,796$). Los síntomas más frecuentes en ambos grupos fueron poliuria (94,7% en G1 vs 90,7% en G2), polidipsia (100% en G1 vs 88,8% en G2) y pérdida de peso (57,8% en G1 vs 77,7% en G2), sin diferencias estadísticas entre grupos. También encontramos síntomas gastrointestinales en porcentaje similar en ambos grupos (15,7% en G1 vs 20,3% en G2). El tiempo de evolución de la clínica fue menor en el grupo de menor edad: 14 (5-15) días vs 21 (10-45) días, $p = 0,006$; y el porcentaje remitido por pe-

diatras de atención primaria fue significativamente menor en este grupo (45% en G1 vs 75,9% en G2, $p = 0,015$). Los más pequeños presentaron mayor porcentaje de cetoacidosis (50% en G1 vs 32,1% en G2) con una mediana de PH de 7,30 (7,24-7,36) en G1 vs 7,37 (7,24-7,39) en G2, y bicarbonato de 17,9 (11,7-21,5) en G1 vs 21,3 (10,1-23,6) en G2, aunque sin alcanzar significación estadística. Los menores de 5 años debutaron con mayor mediana de glucemia venosa: 593 (396-713) en G1 vs 384 (319-515) en G2, $p = 0,002$ y menor hemoglobina glicosilada: 9,6 (9,0-11,5) en G1 vs 11,7 (10,1-13,3) en G2, $p = 0,006$. Niveles de péptido C sin diferencias significativas entre grupos: 0,40 (0,30-0,50) en G1 vs 0,40 (0,30-0,60) G2. Tampoco se encontraron diferencias en la determinación de autoinmunidad pancreática: antiGAD+ 83,3% en G1 vs 85,7% en G2, $p = 1$. Anti-IA2+ 55,5% en G1 vs 72% en G2, $p = 0,425$; anti-ICA 71,4% en G1 vs 63,6% en G2, $p = 0,142$. El tiempo de hospitalización fue mayor en el grupo de menor edad: 11,5 (10-15) días vs 10,0 (8-12) días, $p = 0,049$. Ningún paciente presentó edema cerebral como complicación.

Conclusiones

El debut diabético en los menores de 5 años presenta un reto diagnóstico para los pediatras. El porcentaje remitido por pediatras de atención primaria es significativamente menor en comparación con los mayores. El periodo de síntomas previo al diagnóstico es más corto en este grupo de edad presentando menores niveles de hemoglobina glicosilada al debut, sin embargo, presentan mayores valores de glucemia venosa y mayor porcentaje de cetoacidosis, aunque esto último sin alcanzar la significación estadística.

Así mismo requieren un mayor tiempo de hospitalización. Es importante mejorar el diagnóstico precoz especialmente en este grupo de edad para evitar complicaciones asociadas al debut.

O2/d2d3-015 Diabetes

IDENTIFICACIÓN DE DETERMINANTES GENÉTICOS DEL HIPERINSULINISMO NEONATAL TRANSITORIO CON BUENA RESPUESTA A DIAZÓXIDO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA

Campos Barros, A.⁽¹⁾, Itza Martín, N.⁽²⁾, Salamanca Fresno, L.⁽²⁾, Carcavilla Urquí, A.⁽²⁾, Sáenz De Piñón, M.⁽³⁾, González Casado, I.⁽²⁾.

⁽¹⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, y CIBER de enfermedades raras (CIBERER, U753), ISCIII, Madrid, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos

Identificación de factores de predisposición genética al hiperinsulinismo neonatal en pacientes con hipoglucemias hipocetósicas secundarias a hiperinsulinismo transitorio con buena respuesta al tratamiento con diazóxido.

Materiales y métodos

Cohorte de 27 neonatos con hipoglucemias hipocetósicas secundarias a hiperinsulinismo. Estudio molecular mediante panel de secuenciación masiva dirigida (MonDIAB_V3; 385 genes implicados en el control homeostático de la glucosa y/o asociados a disglucemias). Cobertura promedio >100x, %bases con cobertura >20x=>90%; priorización de variantes con ayuda del software VarSeqV2.0.1.

Resultados

El estudio mediante panel MonDIAB_V3 identificó variantes potencialmente patogénicas (CADD > 20; DANN > 0,98) en 10/27 (37%) de los pacientes estudiados, en los genes *G6PC2* (n=4), *TH* (n=2), *PMM2* (n=2) y *APPL1* (n=3). En *G6PC2* (codificante de la Glucosa-6-fosfatasa, catalítica, 2), se identificaron 2 variantes de cambio de sentido diferentes en heterocigosis: NM_021176.2(*G6PC2*):c.292C>T, p.(Leu98Phe), y NM_021176.2(*G6PC2*):c.620A>C, p.(Tyr207Ser), compartida por tres pacientes. Ambas variantes afectan a aminoácidos muy conservados localizados en el dominio glucosa 6 fosfatasa de la proteína. En *TH* (codificante de la tirosina hidroxilasa) se identificaron 2 variantes de cambio de sentido en heterocigosis: NM_199292.2(*TH*):c.484T>G, p.(Phe162Val), exón 4 y NM_199292.2(*TH*):c.1249A>G, p.(Lys417Glu), exón12. Ambas afectan a aminoácidos muy conservados localizados en los dominios tirosina 3-monooxigenasa (ambas) e hidroxilasa de aminoácidos aromáticos, C-terminal, la segunda. En *PMM2* (codificante de la fosfomanomutasa2) se identificaron dos variantes en heterocigosis: la primera es una variante intrónica, NM_000303.2(*PMM2*):c.255+2T>C, que inactiva la secuencia canónica del donador de *splicing* del exón 3, lo que implica forzosamente la alteración del procesamiento del *splicing*; la segunda es una variante de cambio de sentido, NM_000303.2(*PMM2*):c.713G>A, p.(Arg238His), que afecta a un aminoácido muy conservado localizado en el exón 8 de *PMM2* ("hotspot" de mutaciones de *PMM2*). En *APPL1* (codificante de *Adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain and leucine zipper containing 1*) se identificaron 3 variantes de cambio de sentido en heterocigosis en tres pacientes diferentes, NM_012096.2(*APPL1*):c.571A>C, p.(Lys191Gln), en el exón 8; NM_012096.2(*APPL1*):c.1262C>T, p.(Pro421Leu), en el exón 15 de un paciente que también presenta la variante p.(Tyr207Ser) en *G6PC2*, y NM_012096.2(*APPL1*):c.1888G>C, p.(Glu630Gln), en el exón 20 de *APPL1*.

Conclusiones

La Glucosa-6-fosfatasa, catalítica, 2, codificada por *G6PC2*, cataliza la hidrólisis de la G6P en los islotes pancreáticos, por lo que actúa, en contraposición a la GCK, como regulador negativo de la secreción basal de insulina sensible a glucosa (GSIS). Parece, por tanto, plausible que variantes que impliquen pérdida de función de *G6PC2* puedan causar hiperinsulinismo. La tirosina hidroxilasa, codificada por *TH*, se expresa en los islotes pancreáticos donde cataliza la conversión de L-tirosina en L-DOPA, que posteriormente es convertida a dopamina por la DOPA-decarboxilasa. Tanto L-DOPA como Dopamina ejercen un efecto inhibitor sobre la secreción de insulina. La haploinsuficiencia de *TH* podría disminuir la síntesis de L-DOPA, paso limitante de la síntesis de dopamina, disminuyendo el efecto inhibitor de la L-DOPA/dopamina sobre la secreción de insulina, lo que resultaría en hiperinsulinismo. Mutaciones en homocigosis/heterocigosis compuesta de *PMM2*, codificante de la fosfomanomutasa2, causan hiperinsulinismo y enfermedad renal poliquística; es plausible, por tanto, que la haploinsuficiencia de *PMM2* pueda causar un fenotipo similar de menor severidad. *APPL1* es un regulador periférico de la sensibilidad a insulina y potenciador de su secreción en las células beta pancreáticas. Ratones KO de *App1* presentan elevados niveles plasmáticos de insulina basal. Hemos identificado posibles determinantes genéticos del hiperinsulinismo neonatal transitorio en el 37% de los pacientes con respuesta a diazóxido examinados.

02/d2d3-016 Diabetes

ELEVACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Pérez Segura, P.⁽¹⁾, De Dios Huerta, O.⁽¹⁾, Herrero Tardón, L.⁽¹⁾, Gavela Pérez, T.⁽¹⁾, Garcés Segura, C.⁽¹⁾, Soriano Guillén, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la diabetes mellitus (DM) tipo 1. Aunque clásicamente se ha considerado el mal control glucémico como principal factor de riesgo, se han reportado diferencias notables en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares entre sujetos con mal control metabólico.

Los objetivos de nuestro estudio fueron: a) estudiar los niveles sanguíneos de PCR de alta sensibilidad (hsCRP) en niños con DM tipo 1 y compararlo con niveles de hsCRP de un grupo control pareado por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC); b) analizar la relación del estado metabólico, tiempo

de evolución de la diabetes y datos antropométricos con los niveles de hsCRP.

Material y métodos

Cohorte compuesta por niños y adolescentes entre 6 y 18 años con DM tipo1 en seguimiento en la consulta de Diabetes Infantil de nuestro centro. Criterios de inclusión DM tipo1: inmunidad pancreática positiva (ICAs, antiGAD y/o antiIA2 positivos) sin otra patología crónica. Criterios de inclusión del grupo control: niños y niñas pareados por edad e IMC sin patología crónica procedente del estudio de riesgo cardiovascular 4 Provincias. En ambos grupos se excluyeron sujetos con infección intercurrente la semana previa al análisis y/o valores de hsCRP > 10 mg/l.

Se recogieron variables clínicas y demográficas de cada paciente: edad, sexo, edad al debut, cetoacidosis al debut, tipo de tratamiento con insulina, peso (kg y Z-score), talla (cm y Z-score), IMC (valor absoluto y Z-score), estadio puberal de Tanner, perímetro abdominal (cm y Z-score), medición de tensión arterial (valor absoluto y Z-score) y cifra media de las tres últimas hemoglobinas glicosiladas (HbA1c). Se extrajo muestra sanguínea mediante venopunción tras 12 horas de ayuno analizando: glucosa, hemoglobina glicosilada, creatinina, transaminasas, lipidograma, 25-OH-VitaminaD y hsCRP. Los niveles de hsCRP se midieron mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA, SK00080-02, Aviscera Bioscience). Con un coeficiente de variación intra- e inter-ensayo del 3,4% y 9,8%, respectivamente. Según los criterios la *American Heart Association*, se establecieron tres grupos de riesgo cardiovascular, en función de los valores de hsCRP: bajo 3 mg/dL.

Resultados

Se incluyeron 33 pacientes con DM tipo1 y el mismo número de controles que cumplían los criterios de inclusión. La edad media de los diabéticos en el momento del estudio fue 12,53±3,5 años frente a 12,45±3,3 años de los controles (sin diferencias significativas). El grupo de diabéticos estaba conformado por 63,6% niños y 36,4% niñas, igual que el grupo control. El IMC Z-score de los diabéticos fue de -0,09±0,97 frente al grupo control de 0,08±1. En los pacientes con DM tipo 1, la cifra media de las tres últimas HbA1c fue de 8,2%±1,6 %. La media de hsCRP en la población diabética fue significativamente superior.

Conclusión

En nuestra muestra, los niños y adolescentes con DM tipo1 presentan valores más elevados de hsCRP, lo que apunta a un incremento del riesgo cardiovascular respecto a niños y adolescentes sin patología. Dicho incremento no se relaciona con la HbA1C ni con el tiempo de evolución de la enfermedad.

02/d2d3-017 Diabetes

ESTIMACIÓN DE LA FRECUENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO MODY Y DETERMINACIÓN DE LOS SUBTIPOS PREVALENTES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA

Salamanca Fresno, L.⁽¹⁾, Al Kadaoui Calvo, M.⁽¹⁾, Guerrero Fernández, J.⁽¹⁾, Carcavilla Urquí, A.⁽¹⁾, Itza Martín, N.⁽¹⁾, Mora Palma, C.⁽¹⁾, Barreda Bonis, A.C.⁽¹⁾, Domínguez Riscart, J.⁽¹⁾, Vallespín, E.⁽²⁾, Del Pozo, Á.⁽²⁾, Solís López, M.⁽²⁾, Aragonés, Á.⁽³⁾, Hermoso López, F.⁽⁴⁾, Ramírez, J.⁽⁵⁾, Muñoz Calvo, M.T.⁽⁶⁾, Garzón Lorenzo, L.⁽⁷⁾, Rodríguez Sánchez, A.⁽⁸⁾, Escribano Muñoz, A.⁽⁹⁾, González Casado, I.⁽¹⁾, Campos Barros, Á.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER U753), ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario, Toledo. ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Campo Grande, Valladolid. ⁽⁵⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. ⁽⁶⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital del Niño Jesús, Madrid. ⁽⁷⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽⁸⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽⁹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Si bien hasta la fecha se han descrito hasta 14 subtipos de diabetes mellitus (DM) tipo MODY, causados por mutaciones en 14 genes diferentes, no existen por el momento estudios que hayan estimado su frecuencia y prevalencia en el paciente pediátrico en nuestro medio.

Objetivos

Identificación de la base molecular subyacente en una cohorte de pacientes pediátricos con sospecha clínica de MODY mediante secuenciación masiva dirigida.

Materiales y métodos

Cohorte de 60 pacientes 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), y 2 pacientes con diabetes neonatal, de 26 días de vida y 6 meses, respectivamente. Estudio molecular mediante panel de secuenciación masiva dirigida (MonDIAB_V1; 173 genes implicados en el control homeostático de la glucosa y/o asociados a disglucemias, entre los que se incluyen los 14 genes MODY descritos hasta la fecha). Cobertura promedio >100x, % bases con cobertura >20x=>90%; priorización de variantes con ayuda del software VarSeqV2.0.1.

Resultados

El estudio mediante el panel MonDIAB_V1 identificó 33 variantes potencialmente patogénicas (predictores bioinformáticos CADD>20; DANN >0.98) en heterocigosis, en 26/60 (43,3%) pacientes con una edad media al diagnóstico de $10 \pm 3,7$ años; (rango 1-16 años), 7 de los cuales (26,9%) presentaron herencia digénica con 2 variantes relevantes en genes MODY.

En cuanto a la frecuencia observada de los 14 subtipos MODY examinados, 14/33 (42,4%) variantes fueron identificadas en *GCK* (4 variantes sin sentido, 1 de cambio de pauta de lectura y 9 de cambio de sentido, de las cuales 2 no descritas previamente); 7/33 (21,2%) en *HNF1A* (1 de cambio de pauta y 6 de cambio de sentido, de las cuales 1 no descrita previamente); 4/33 (12,1%) en *ABCC8* (una variante en el promotor proximal de dos pacientes y 2 variantes de cambio de sentido, una no descrita previamente); 2/33 (6,1%) en *BLK* (dos variantes de cambio de sentido no descritas previamente); 5 variantes de cambio de sentido en *HNF1b*, *HNF4A*, *PDX1*, *PAX4* y *KCNJ11* y *NEUROD1*, respectivamente, todas ellas no descritas previamente, y una variante con afectación de *splicing* en *NEUROD1*.

Los 7 pacientes con aparente herencia digénica presentaron las siguientes combinaciones: *HN4A* + *PAX4*, *GCK* + *ABCC8*, *HNF1A* + *ABCC8* (n=3), y *GCK*+*KCNJ11*, respectivamente. En los dos pacientes con diabetes neonatal se identificó una variante patogénica de cambio de sentido en *KCNJ11* previamente descrita, y una variante de cambio de sentido en *NKX6-2*, no descrita previamente, ambas en heterocigosis.

Conclusiones

El análisis mediante secuenciación masiva dirigida ha identificado variantes potencialmente patogénicas en genes MODY conocidos en el 43,3% de los pacientes examinados. Hasta un 26,9% de los pacientes con mutaciones en genes MODY (11,7% de la cohorte examinada) presentaron una aparente herencia digénica con 2 variantes relevantes en genes MODY, lo que representa una proporción muy superior a la inicialmente estimada mediante técnicas tradicionales de secuenciación en cascada de genes candidatos.

El 56,7% de los pacientes con criterios MODY examinados, no presenta variantes relevantes en los 14 genes MODY conocidos, lo que sugiere la existencia de otros genes implicados en su etiología, todavía por determinar.

O2/d2d3-018 Diabetes

IMPACTO DEL USO DEL SENSOR FREE STYLE LIBRE EN CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Leiva Gea, I.⁽¹⁾, Liñán Jurado, R.⁽¹⁾, Maese Ruiz, M.A.⁽¹⁾, Jiménez Hinojosa, J.M.⁽¹⁾, López Sigüero, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Objetivo

Presentamos en primer estudio en población pediátrica que mide el impacto del uso del sensor Free Style Libre tras su implantación en población pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1.

Metodología

Estudio prospectivo de intervención (implantación de monitorización de glucemia intersticial Flash: FreeStyle Libre®) y seguimiento durante 6 meses. Evaluación de descarga en plataforma libre View con análisis de parámetros de los últimos 15 días con puntos de corte al mes, 3 y 6 meses: Porcentaje de tiempo <70 mg/dl al día, número de eventos <70 mg/dl al día, número de eventos <54 mg/dl al día, coeficiente de variación (CV), porcentaje de tiempo en rango de 70 a 180 mg/dl y de 70 a 140 mg/dl. Criterios de selección: Pacientes con DM1 con edad 4-18 años, evolución DM1 ≥ 1 año, no uso previo de Free Style libre® y seguimiento en Unidad de Endocrinología de Hospital Regional de Málaga.

Resultados

115 pacientes con DM1 con una edad media de 11,36 años (dt 3,06) y un tiempo de evolución de 5,2 años (dt 3,26), 26 pacientes con ISCI (17,9%) y 119 con MDI (82,15%). Pérdida de 30 pacientes en el seguimiento del estudio. 1. *Impacto en HbA1c*: En los pacientes con ISCI se evidencia una diferencia significativa y clínicamente relevante entre 6 mes y primer mes (-0,55; p=0,032). La media de escaneos al día realizados respectivamente al primer mes 8,44 (dt 3,85), a los 3 meses 9,75 (dt 5,59) y a los 6 meses 9,57 (dt 4,79). Se detecta una correlación positiva estadísticamente significativamente en el 3 mes con el número de escaneos y el descenso de HbA1c (-0,33036, p=0,00157) a partir de 8 escaneos de media. 2. *Impacto en Hipoglucemia*: Se evidencia en primer mes una correlación con el menor número de eventos de hipoglucemia (<54 mg/dl) a partir de la realización de 10 escaneos/día. En el 6º mes, el número de escaneos presenta una correlación negativa con el número de eventos de hipoglucemia <70 mg/dl (p=0,00063), con el número de eventos de hipoglucemia < 54 mg/dl (p=0,03) y con la reducción en el porcentaje de hipoglucemia <70 mg/dl (p=0,04) a partir de 10 escaneos/día. 3. *Impacto en Tiempo*

en rango: La correlación positiva entre tiempo en rango y número de escaneos se detecta a partir del tercer mes de uso para el tiempo en rango de 70 a 140 mg/dl (0,3364; $p=0,00021$) y para 70 a 180 mg/dl (0,36982; $p=0,000006$). Esta misma correlación positiva se mantiene al 6º mes a partir de 8 escaneos al día.

Conclusiones

El impacto del uso del sensor Free Style libre en el control metabólico es dependiente al tiempo de uso y la adherencia medida en número de escaneos.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2019.Apr.525

O2/d2d3-019 *Miscelánea*

SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS: REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA

Fernández Rodríguez, A.N.⁽¹⁾, Domínguez Riscart, J.⁽²⁾, Mora Palma, C.⁽²⁾, Itza Martín, N.⁽²⁾, Pérez Martínez, A.⁽³⁾, González Casado, I.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos

Describir las características clínico-epidemiológicas de las alteraciones endocrinológicas observadas en los supervivientes de patología oncológica en edad pediátrica y su relación con los tratamientos recibidos.

Material y métodos

Se realiza estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma entre los años 1994 y 2014, seguidos en las consultas externas de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel entre 2010 y 2017. Se recogen aspectos epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes familiares y personales), tratamientos y alteraciones endocrinológicas.

Resultados

Se conforma una cohorte de 62 pacientes con una media de edad de 6,1 \pm 3,8 años, siendo el 53,2% varones. Realizan seguimiento durante 5,8 \pm 3,8 años. El 62,9% (n=39) de los casos tiene diagnóstico de leucemia linfática aguda, el 21% (n=13) de linfoma no Hodgkin, el 12,9% (n=8) de leucemia mieloide aguda y el 1,6% (n=1) de linfoma de Hodgkin y leucemia mieloide crónica. El 95,2% (n=59) recibe quimioterapia, el 62,9% (n=35) tras-

plante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el 35,5% (n=22) radioterapia (local/corporal total) y el 8,1% (n=5) tratamiento quirúrgico. El 87,1% (n=54) presenta una o más alteraciones endocrinológicas a lo largo del seguimiento. En el 51,6% (n=32) de los pacientes se observan alteraciones a nivel metabólico (dislipidemia, hiperinsulinemia, alteraciones glucémicas y/o sobrepeso/obesidad). El 41,9% (n=26) presenta disfunción tiroidea, un paciente desarrolla cáncer de tiroides de tipo folicular. Se identifican tres casos de pubertad adelantada (4,8%) y quince de pubertad retrasada (24,2%). En el 21% (n=13) se objetivan alteraciones en el crecimiento, presentando déficit de GH el 4,8% (n=3). El metabolismo fosfocálcico se encuentra afectado en el 29% (n=18) (hipovitaminosis D y/o densidad mineral ósea disminuida). El 51,6% (n=32) presenta más de una alteración endocrinológica, apareciendo a una media de 2,2 \pm 3,8 años tras finalizar el tratamiento antineoplásico. El 28,6% (n=8) de los diagnosticados antes de los 5 años presentan talla baja (frente al 8,8%, n=3, de los diagnosticados con más de 5 años) y déficit de GH el 10,7% (n=3) de los menores de 5 años (ningún caso en los mayores de 5 años).

En cuanto a los que recibieron radioterapia, el 13,6% (n=3) presenta déficit de GH (en contraste, no hay ningún caso entre los que no la recibieron), el 42,9% (n=9) pubertad retrasada (frente al 12,5%, n=5, en los no tratados con radioterapia) y el 59,1% (n=13) hipogonadismo (frente al 15%, n=6, en los que no la recibieron), el 84,2% (n=16) de ellos son hipergonadotropos y el 15,8% (n=3), hipogonadotropos ($p<0,05$). De los tratados con TPH, el 36,1% (n=13) presentan pubertad retrasada (frente al 4%; n=1) en los que no reciben TPH, el 48,6% (n=18) hipogonadismo (solo en el 4% n=1 de los no tratados con TPH), siendo más frecuente el hipogonadismo hipergonadotropo (40,5%; n=15) ($p<0,05$).

Conclusiones

En contraste con la bibliografía, se ha observado una mayor prevalencia de alteraciones endocrinológicas en nuestra cohorte. Las alteraciones más frecuentes son las metabólicas, objetivándose un mayor riesgo en los niños diagnosticados a menor edad.

En relación a los tratamientos recibidos, la radioterapia se ha relacionado más frecuentemente con la aparición de pubertad retrasada e hipogonadismo hipergonadotropo. Estos datos son contrarios a lo recogido en la literatura, pudiendo estar en relación con la dosis de radiación recibida. El aumento de la patología crónica en los supervivientes de cáncer infantil hace necesario llevar a cabo programas de cribado y seguimiento multidisciplinarios que nos permitan mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

O2/d2d3-020 *Miscelánea***ASISTENCIA PEDIÁTRICA A MENORES EN SITUACIÓN DE TRANSEXUALIDAD EN LA UNIDAD DE IDENTIDAD DE GÉNERO DE UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA**

Rica Echevarria, I.⁽¹⁾, Grau Bolado, G.⁽²⁾, Vela Desojo, A.⁽¹⁾, Rodríguez Estévez, A.⁽²⁾, Guadilla Fernández, M.L.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. CIBERDEM. CIBERER. Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia. ⁽³⁾ Psiquiatría Infanto-Juvenil, Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia.

La Unidad de Identidad de Género del País Vasco (UIG-CAPV) se creó en 2009 y cubre la asistencia sanitaria global de personas transexuales. En 2013 se incorporaron especialistas de Endocrinología y Psiquiatría pediátricas, al conocerse la existencia de un menor en situación de transexualidad que solicitaba asistencia médica en Osakidetza. Las guías clínicas de expertos internacionales recomiendan la atención sanitaria de estos menores en equipos multidisciplinares experimentados, en el marco de UIG. Objetivo: Conocer la actividad desarrollada por Endocrinología Pediátrica dentro de la UIG-CAPV.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo para valorar la asistencia endocrinológica a menores que consultaron por 1ª vez con una edad inferior a 16 años, afectos de disforia de género o en situación de transexualidad, en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) desde el año 2013. Hemos estudiado variables epidemiológicas y clínicas de los menores. La UIG-CAPV sigue las recomendaciones publicadas por la *Endocrine Society* 2017⁽¹⁾ y por el Grupo de Trabajo de Gobierno Vasco 2016⁽²⁾, para el abordaje sanitario a menores con disforia de género o en situación de transexualidad. Todos ellos son valorados por especialistas en Endocrinología y Psiquiatría Pediátricas que integran la UIG. Se hacen reuniones programadas en las que se discute la idoneidad física y emocional de cada paciente, antes de iniciar una terapia.

Resultados

Se han atendido 60 menores: 55% sexo asignado femenino, edad de 1ª consulta 11,3±3 años (rango 4-15) y distribución puberal: 35% prepuberales, 18% Tanner II-III y 47% Tanner IV-V. Su procedencia geográfica es Bizkaia 59%, Gipuzkoa 26% y Araba 15%. La distribución de las consultas en el tiempo ha sido: años 2013-2016: 10 //año 2017:13 //año 2018: 37. El 77,3% de los menores hicieron la transición social antes de asistir a la 1ª consulta. El diagnóstico de los menores es: 88,6% (n=53) menor en situación de transexualidad y 11,4% menor

con disforia de género. El 6,7% (n=4) abandonaron el seguimiento en la UIG. Subgrupo de menores en situación de transexualidad (n=53): 57% sexo asignado femenino, edad 1ª consulta 11,2±3 años (rango 4-15), edad de transición 11,0±3 años (rango 4-15), distribución puberal: 36% prepuberales, 19% Tanner II-III y 45% Tanner IV-V. El 83% hizo la transición antes de acudir a la consulta. El 51% recibe análogos de GnRH [edad inicio: 13,7±2,1 años (rango 9-16)] y el 21% recibe terapia hormonal cruzada [edad inicio: 15,6±2,1 años (rango 14-16)]. Las chicas transexuales consultan y hacen la transición social antes que los chicos [edad consulta: 10,1±3,7 vs 12,5±2,5 (p=0,03); edad transición: 9,8±3,6 vs 12,1±2,8 años (p=0,01); Test de Mann-Whitney].

Conclusiones

La asistencia sanitaria a menores en situación de transexualidad está incrementándose de forma progresiva. Su procedencia geográfica es acorde con la distribución de la población general de la CAPV. La mayoría de los menores han hecho la transición social antes de acudir a la consulta de endocrinología. Las chicas transexuales consultan y hacen la transición social antes que los chicos. El porcentaje de menores que han abandonado la UIG es escaso. 1) Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline. Wylie C. Hembree and cols. *JCEM*, November 2017, 102(11):3869–3903. 2) Guía de atención integral a las personas transexuales. Actuaciones recomendadas desde los ámbitos educativo, social y sanitario. Grupo de Trabajo para el abordaje integral de la atención a personas transexuales. <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>. Gobierno Vasco 2016.

O2/d2d3-021 *Miscelánea***REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS CON SÍNDROME DE PRADER WILLI EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

Franch Cabedo, N.⁽¹⁾, Couto, Y.⁽²⁾, Pérez, J.⁽³⁾, Gabau, E.⁽⁴⁾, Rivera, J.⁽¹⁾, Corripio, R.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell. ⁽²⁾ Nutrición, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell. ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell. ⁽⁴⁾ Genética, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell.

Introducción

Los pacientes con síndrome de Prader Willi (SPW) tratados con hormona de crecimiento (GH) tienen mejor composición corporal y rendimiento cognitivo que los no tratados. La guía de 2013 recomienda iniciarla cuanto antes y desde entonces en nuestro centro se han incluido 14 pacientes menores de 2

años de edad. Clásicamente se ha recomendado disminuir sus aportes nutricionales un 25% para evitar la obesidad. De la observación clínica hipotetizamos que las necesidades calóricas aumentarían los 2 primeros años de vida debido a la GH.

Objetivos

Conocer la evolución del IMC en pacientes con SPW menores de 2 años tratados con GH y evaluar el aporte calórico recibido.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo comparando los pacientes controlados en nuestro centro con SPW menores de 2 años tratados con GH (G1) con un grupo control de la cohorte histórica de pacientes con SPW que no recibieron tratamiento con GH antes de los 2 años (G2). Se obtuvieron los aportes calóricos en los pacientes del G1 mediante un cuestionario de la ingesta de 24 horas.

Resultados

Se analizaron los datos de 12 pacientes en el G1 (58,3% varones, 66,7% deleción, 33,3% disomía uniparental) y 6 pacientes en el G2 (50% varones, 50% deleción, 33,3% disomía uniparental, 16,7% defecto de impronta). La mediana de edad de inicio de GH fue de 10,75 meses (IQR 9-16) en el G1 y de 28,2 (IQR 27-34) en el G2 respectivamente. El aporte calórico en kcal/día de los pacientes del G1 fue $663\pm122,35$, $701,8\pm80,97$, $711,8\pm105,76$, $791,8\pm92,52$ y $910,4\pm128,92$ de media a los 9, 12, 15, 18 y 24 meses respectivamente. Se compararon peso, talla e IMC en ambos grupos a los 9, 12, 15, 18 y 24 meses. Los pacientes del G1 muestran mayor talla en todas las determinaciones. La evolución del IMC en el G2 fue muy estable al alza respecto a un descenso progresivo del IMC en el G1 ($p<0,05$).

Conclusiones

1. El tratamiento con GH en pacientes con SPW menores de 2 años afecta su IMC. 2. Nos parece importante ajustar los aportes nutricionales de estos pacientes para hacer cambios adecuados a sus necesidades actuales. 3. Es preciso corroborar nuestros resultados en análisis longitudinales.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2019.Apr.526

O2/d2d3-022 Metabolismo y nutrición EVALUACIÓN DE TALLA FINAL Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADULTOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Beisti Ortego, A.⁽¹⁾, De Arriba Muñoz, A.⁽²⁾, Ferrer Lozano, M.⁽²⁾, Labarta Aizpún, J.I.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Fundación Hospital Calahorra, Calahorra. ⁽²⁾ Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos

El tratamiento con hormona de crecimiento produce un incremento en la talla adulta, además de una mejoría en la composición corporal en niños pequeños para la edad gestacional (PEG). Se cuestiona si el beneficio sobre la composición corporal persiste tras la suspensión del tratamiento y en la edad adulta.

Material y métodos

Estudio de antropometría y composición corporal mediante impedancia bioeléctrica (Tanita BC-420) en 39 pacientes adultos nacidos PEG (edad media $19,81\pm2,43$ años) y tratados con hormona de crecimiento (rhGH) por baja talla. 12 pacientes recibieron tratamiento combinado con análogos de gonadotropinas (aLHRH).

Resultados

Tras una duración media del tratamiento de $4,69\pm2,45$ años y $5,15\pm2,19$ años desde su suspensión, la talla final alcanzada es de $-1,48\pm0,78$ SDS, con ganancia de talla total de $0,97\pm0,96$ SDS desde el inicio del tratamiento e índice de masa corporal (IMC) adulto de $0,19\pm0,31$ SDS. El porcentaje de masa grasa adulto es de $16,23\pm9,33\%$ y el nivel de grasa visceral de $1,68\pm1,31$ (saludable: 1-12). El porcentaje de grasa corporal es saludable en 36,8% de los adultos, 52,6% son delgados, 2,6% presenta sobrepeso y 7,9% obesidad. Se objetiva buena correlación entre el IMC adulto SDS y el porcentaje de grasa corporal ($\rho=0,672$, $p<0,001$), la masa grasa ($\rho=0,761$, $p<0,001$) y la masa magra ($\rho=0,595$, $p=0,001$) halladas por impedancia. Existe un incremento significativo del IMC desde el inicio del tratamiento hasta la edad adulta (IMC al inicio $-0,58\pm1,10$ SDS, adulto $0,19\pm1,31$ SDS, $p<0,001$). Esta ganancia de IMC se correlaciona con mayor porcentaje de grasa corporal ($r=0,41$; $p=0,01$) y mayor masa grasa adultos ($r=0,482$; $p=0,003$). La masa grasa es mayor en los adultos que iniciaron el tratamiento púberes (prepúberes $6,76\pm3,6$ kg; púberes $11,28\pm8,4$ kg, $p=0,041$). No existe relación significativa entre la ganancia de talla y el uso de aLHRH con la composición corporal ni la ganancia ponderal adulta. Sin embargo, se objetiva que a mayor duración del tratamiento con rhGH menor es el porcentaje de grasa corporal adultos ($\rho=-0,46$; $p=0,04$) y la masa grasa ($\rho=-0,51$, $p=0,002$). A medio plazo tras la suspensión del tratamiento con rhGH, no se ha registrado ninguna enfermedad cardiovascular ni metabólica en la muestra estudiada.

Conclusiones

El tratamiento con rhGH en niños PEG permite mejoría de la talla final. La composición corporal es adecuada en la mayoría de los pacientes al llegar

a talla adulta presentado niveles bajos o normales de grasa corporal y niveles de grasa visceral saludables. El uso de análogos de LHRH no supone un factor de riesgo de ganancia ponderal o adiposidad adulta. Tras cesar el tratamiento con rhGH, existe un incremento de IMC, en posible relación a una pérdida del efecto farmacológico beneficioso de la hormona de crecimiento sobre la composición corporal. La composición corporal adulta depende de la duración del tratamiento con rhGH y de la ganancia ponderal previa.

O2/d2d3-023 *Metabolismo y nutrición*

LA OBESIDAD PREGESTACIONAL SE ASOCIA CON UN PERFIL DIFERENCIAL DE METILACIÓN DE ADN EN PLACENTA Y CORDÓN UMBILICAL

Mas-Pares, B.⁽¹⁾, Xargay-Torrent, S.⁽¹⁾, Lizarraga-Mollinedo, E.⁽¹⁾, Gómez-Vilarrubla, A.⁽¹⁾, Ibáñez, L.⁽²⁾, López-Bermejo, A.⁽³⁾, Bassols, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona. ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁽³⁾ Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

Objetivos

La obesidad materna produce cambios en el feto en desarrollo y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas en la edad adulta. Esta programación metabólica se produce, en parte, por cambios epigenéticos poco conocidos en los tejidos fetales. El objetivo es estudiar el perfil de metilación de ADN en placenta y cordón umbilical y su asociación con la obesidad materna.

Material y métodos

Se estudió el perfil de metilación de ADN (Infinium® Methylation EPIC BeadChip; array que estudia >850.000 sitios CpG) en muestras de placenta y cordón umbilical de 24 embarazadas [8 con obesidad pregestacional, 8 con obesidad gestacional y 8 con peso normal] que fueron reclutadas en el primer trimestre del embarazo y seguidas hasta el parto. Se estudió la asociación entre el perfil de metilación y la obesidad pregestacional mediante modelos de regresión beta [con índice de masa corporal (IMC) pregestacional como predictor y el nivel de metilación de cada CpG como respuesta]. Para establecer si los genes diferencialmente metilados podían tener roles funcionales significativos, se realizó un análisis bioinformático (programa DAVID 6.8) y se estudiaron las vías metabólicas en las que participan dichos genes y las enfermedades/trastornos potencialmente afectados por estas vías.

Resultados

El IMC pregestacional se asoció con la metilación diferencial de 1031 sitios CpG en la placenta (co-

rrespondientes a 742 genes) y 369 sitios CpG en el cordón umbilical (correspondientes a 314 genes) (p-valor ajustado <0,05). Un subgrupo de 17 genes fue común en ambos tejidos. La metilación diferencial en la placenta mostró un enriquecimiento en vías metabólicas relacionadas con crecimiento y proliferación celular (MAPK, cGMP y cAMP), y la metilación diferencial en el cordón umbilical mostró un enriquecimiento en vías relacionadas con proliferación celular y metabolismo lipídico (AMPK, FoxO, lipólisis, mTOR) (todas p<0,05). Los genes diferencialmente metilados en la placenta se relacionaron con distintos trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2, la enfermedad coronaria y la hemoglobina glicosilada. Los genes diferencialmente metilados en el cordón umbilical también se relacionaron con enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, la obesidad y la hipertensión arterial (todas p<0,05).

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la obesidad pregestacional produce cambios epigenéticos en distintos genes de la placenta y del cordón umbilical que están relacionados con trastornos metabólicos y pueden tener consecuencias para el desarrollo de la descendencia. El análisis epigenético de tejidos disponibles al nacimiento (placenta y cordón umbilical) podría ser de utilidad para la identificación de recién nacidos con mayor susceptibilidad a padecer enfermedades metabólicas en la vida adulta.

O2/d2d3-024 *Metabolismo y nutrición*

EL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA DE LA CARÓTIDA SE RELACIONA PREFERENTEMENTE CON LA GRASA VISCERAL (EPICÁRDICA Y PERIRRENAL) EN NIÑOS PREPUBERALES

Prats Puig, A.⁽¹⁾, Camós Carreras, M.⁽²⁾, Martínez Calcerrada, J.⁽³⁾, Mas Pares, B.⁽⁴⁾, Ibáñez Toda, L.⁽⁵⁾, Bassols Casadevall, J.⁽⁴⁾, López Bermejo, A.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Fisioterapia, Escuela Universitaria Salud y Deporte. Universidad de Girona, Girona. ⁽²⁾ Pediatría. Hospital Dr. Josep Trueta de Girona, Girona. ⁽³⁾ Medicina Forense, Institut de Medicina Legal de Catalunya, Girona. ⁽⁴⁾ Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Girona, Girona. ⁽⁵⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Objetivo

Una distribución desfavorable del tejido adiposo, especialmente un aumento de la grasa visceral, está muy relacionada con enfermedades cardiovasculares. El objetivo del estudio fue determinar si el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) está más relacionado con la grasa visceral (epicárdica y perirrenal) que con la adiposidad corporal en niños prepobres.

Materiales y métodos

Se cuantificó el GIMc, la grasa epicárdica y la perirrenal mediante ecografía en 239 niños caucásicos aparentemente sanos en edad escolar (edad media 8,9 años), incluidos en un estudio transversal de factores de riesgo cardiovascular en niños prepuberales. Se midió también el perímetro de cintura y el porcentaje de masa grasa corporal (impedanciometría).

Resultados

El grosor de la grasa epicárdica y perirrenal, pero no el perímetro de cintura o el porcentaje de masa grasa corporal, se asociaron de manera independiente con la GIMc ($\beta = 0,223$, $p = 0,001$ y $\beta = 0,290$, $p < 0,0001$, respectivamente. R^2 total = 19,1%). Se observaron asociaciones similares en niños delgados ($n = 150$; $\beta = 0,187$, $p = 0,029$ y $\beta = 0,347$, $p < 0,0001$. R^2 total = 20,6%) y en niños obesos ($n = 89$; $\beta = 0,279$, $p = 0,009$ y $\beta = 0,240$, $p = 0,023$. R^2 total = 16,2%).

Conclusiones

A los 9 años de edad, el G IMc se relaciona con el grosor de la grasa epicárdica y perirrenal, pero no con la adiposidad corporal, tanto en niños delgados como obesos. La medición la grasa visceral (epicárdica y perirrenal) por ecografía podría ayudar a identificar aquellos niños con mayor riesgo cardiovascular independientemente de su grado de adiposidad corporal.

O2/d2d3-025 Metabolismo y nutrición ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DEL IMT, EL IMC, EL PERÍMETRO ABDOMINAL Y EL ÍNDICE HOMA-R, PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN 265 NIÑOS OBESOS

López, M.C.⁽¹⁾, Pascual, A.⁽¹⁾, Fuentes, M.Á.⁽¹⁾, Albero, M.⁽¹⁾, Zapata, C.⁽²⁾, Canals, F.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Infantil - Pediatría, Hospital General Universitario de Elche, Elche (Alicante). ⁽²⁾ Pediatría, Hospital General Universitario de Elche, Elche (Alicante).

Objetivos

El riesgo metabólico está más relacionado con el exceso de adiposidad abdominal que de peso. Bibliografía reciente aboga por una teórica ventaja del nuevo Índice de Masa Triponderal (IMT) en detrimento del clásico IMC para diagnosticar la obesidad infantil, ya que este nuevo parámetro está menos influenciado por los cambios de composición corporal propios de la pubertad. El perímetro abdominal (PA) y el índice HOMA-r, también se han usado como predictores del riesgo metabólico en estos pacientes. Pretendemos delimitar cuál de estos 4 parámetros tiene mayor correlación con la probabilidad de sufrir síndrome metabólico en nuestros niños obesos.

Material y métodos

De toda obesidad infantil derivada a nuestra unidad en los últimos 5 años (salvo que no podamos certificar si cumple criterios de síndrome metabólico) sale nuestra muestra: 265 casos, 136 niñas (46 <11,5 años y 90 ≥11,5 años) y 129 niños (89 <12,5 años y 40 ≥12,5 años). Se calculan en 1ª visita los scores Z de IMC, de PA⁽¹⁾, y de IMT (P/T^3)⁽²⁾, así como su índice HOMA-r. Se clasifican según su riesgo metabólico. Valores de corte para síndrome metabólico⁽³⁾: HDL ≤ 40 mg/dL, TGs ≥ 110 mg/dL, TA sistólica o diastólica > p90, PA > p90 y Glucemia basal ≥ 100 mg/dl. Analizamos estadísticamente con pruebas no paramétricas la correlación entre los citados scores (variables independientes) y el riesgo metabólico (variable dependiente; número de criterios cumplidos del síndrome metabólico).

Resultados

El 32,8 % de la muestra (87 casos, 40 niñas y 47 niños) tiene un síndrome metabólico. La correlación existente con la variable "número de criterios de síndrome metabólico cumplidos" es positiva débil con todos los parámetros analizados a excepción del índice HOMA-r, con el que es positiva moderada. Para pacientes sólo puberales, el HOMA-r mantiene su correlación positiva moderada y también lo alcanza el score Z de PA. No se encuentran diferencias significativas entre el score Z de IMC y el de IMT en su correlación con el riesgo metabólico, ni siquiera estratificando por "prepúberes teóricos" y "puberales teóricos". El score Z de PA y el índice HOMA-r se muestran como los mejores predictores de riesgo metabólico, con mayores correlaciones en el periodo teórico puberal que cuando analizamos la muestra global.

Conclusiones

En este estudio de 265 niños obesos, para diagnosticar el riesgo metabólico no encontramos ventaja alguna del novedoso IMT respecto al clásico IMC y ambos parámetros se muestran muy útiles que el score Z de perímetro abdominal y que el índice HOMA-r, mejores alternativas a nuestro parecer.

Ello es así tanto en edades prepuberales como posteriormente.

1) De Arriba A, López M, Rueda C, Labarta JI, Ferrández A. Valores de normalidad de índice de masa corporal y perímetro abdominal en población española desde el nacimiento a los 28 años de edad. *Nutr Hosp* 2016; 33(4):887-893.

2) Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández A, Clemente M, Fernández-Cancio M. Body mass index and tri-ponderal mass index of 1,453 healthy non-obese, non-undernourished millennial children. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(3):137-143.

3) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National

Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-7.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2019.Apr.527

O2/d2d3-026 Genética

MUTACIONES EN *LZTR1*: AMPLIANDO EL ESPECTRO DEL SÍNDROME DE NOONAN

Güemes, M.⁽¹⁾, Martín Rivada, Á.⁽¹⁾, Martos Moreno, G.A.⁽²⁾, Pozo Román, J.⁽²⁾, Argente, J.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología, Hospital del Niño Jesús, Madrid.

⁽²⁾ Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción

Las RASopatías comprenden un espectro de síndromes genéticos por alteración de la vía RAS/MA-PKinasas, incluyendo el Síndrome de Noonan (SN). Se han descrito mutaciones en diversos genes involucrados en esta vía, responsables de RASopatías. Recientemente, se han comunicado mutaciones en el gen *LZTR1* asociadas a SN, especulándose que mutaciones en *LZTR1* afectarían la ubiquitinación y degradación de moduladores de la cascada RAS/MAPKinasas. Describimos los 2 primeros pacientes españoles conocidos, con mutación en este gen y fenotipo compatible con SN.

Descripción de los casos

Caso 1. Varón de 5 años con criptorquidia bilateral, estenosis pulmonar supraválvular y fenotipo consistente en: orejas de implantación baja, pelo rizado y de implantación posterior baja, hipertelorismo con puente nasal amplio y *pectus excavatum*. El paciente ha mantenido un patrón de crecimiento normal, inicio puberal espontáneo a la edad de 11 años y desarrollo cognitivo normal. La secuenciación directa de los genes *PTPN11* y *SOS1* no halló alteraciones, pero dada la alta sospecha de SN, se realizó secuenciación completa del exoma, detectándose una mutación *missense* en heterocigosis en el exón 8 del gen *LZTR1*: NM_006767:c.742T>C (p.Gly248Arg). Los algoritmos predictivos bioinformáticos otorgan un carácter deletéreo a esta mutación, que ya ha sido descrita como causante de SN.

Caso 2. Varón de 4 años con talla baja (-3,2 DE), estenosis valvular pulmonar, criptorquidia derecha, enfermedad de Von Willebrand y fenotipo que incluye: hendiduras palpebrales antimongoloides, baja implantación de orejas y de cabello en la nuca e hipertelorismo. El paciente tiene un neurodesarrollo normal e inició espontáneamente la pubertad a la edad de 13 años. La secuenciación Sanger de los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF-1*, *N-RAS*, *SHOC2*, *BRAF*,

KRAS y *HRAS* no encontró hallazgos patológicos. La secuenciación completa del exoma identifica una mutación *missense* en homocigosis en el exón 17 del gen *LZTR1*: NM_006767:c.2074T>C (p.Phe692Leu). Esta mutación no ha sido descrita previamente. No obstante, los algoritmos bioinformáticos le otorgan un carácter deletéreo sobre la proteína.

Conclusiones

La secuenciación directa de diferentes genes de forma individual, responsables potenciales de un fenotipo sindrómico asociado a varios genes, resulta ineficiente con la tecnología disponible en la actualidad. Por consiguiente, sugerimos que el gen *LZTR1* sea incluido en los paneles de genes de RASopatía, dado que la presencia de mutaciones en heterocigosis y homocigosis en *LZTR1* parecen ser responsables del fenotipo SN, aunque los estudios funcionales de cada mutación nueva detectada deberán demostrarlo.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2019.Apr.528

O2/d2d3-027 Tiroides/Paratiroides

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT) CON NIVEL DE RIESGO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Salamanca Fresno, L.⁽¹⁾, Mora Palma, C.⁽¹⁾, Guerrero Fernández, J.⁽¹⁾, Carcavilla Urqui, A.⁽¹⁾, Rabanal Retolaza, I.⁽²⁾, González Casado, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Otorrinolaringología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

En Pediatría cualquier variante de CDT (papilar y folicular) suele manifestarse como nódulo solitario asintomático y eutiroideo. Por ello suele presentarse en estadios avanzados, con invasión y metástasis.

Objetivos

Describir las características de afectos de CDT con nivel medio/alto de riesgo en nuestro Centro entre los años 2005 y 2018.

Material y métodos

Estadaje por sistema TNM. Posteriormente los pacientes son incluidos en niveles de riesgo según la ATA 2015. TNMA representa en nuestro estudio el estadaje tras las biopsias obtenidas. TNMB indica estadaje tras rastreo corporal total (RCT) con I131 previo estímulo con TSHrh. Las tiroidectomías fueron realizadas por el Servicio de Otorrinolaringología Infantil de nuestro Centro.

Resultados

Se obtienen datos de 7 casos con nivel medio/alto (TNMA: 2 ATA II, 3 ATA III y 2 de dudosa diferenciación), la edad media al diagnóstico fue de 7 años 8 meses (sólo 2 púberes). Existe predominio femenino (71%). Los 7 casos corresponden a carcinoma papilar. Quedan excluidos de esta revisión otros casos de menor riesgo (ATA I). El estudio comienza en 4 casos por tumoración cervical y por adenopatía en 3. El 100% eutiroides en un único caso con anticuerpos antitiroglobulina. Familiaridad tiroidea positiva en 1 caso. Antecedente destacado de neuroblastoma abdominal de alto riesgo en un caso con MIBG-I131 terapéutica (2 dosis: 150 y 369 mCi). El estudio ecográfico inicial muestra 1 solo caso multinodular. Datos sugestivos de malignidad encontrados: microcalcificaciones (5), nódulo heterogéneo (4), vascularización intranodular (2), focos hiperecogénicos (1), necrosis (1). Tiroidectomía total realizada a una media de 8 años y 4 meses. Disección linfática central bilateral en 5 casos e ipsilateral en 2. En otros 2 casos se asocia disección lateral por sospecha infiltrativa. Como complicaciones destacan lesión del laringeo recurrente y parálisis de cuerdas vocales (3) e hipoparatiroidismo (2). Anatomopatológicamente se objetiva invasión capsular en todos, multifocalidad en 5 y afectación en nervio frénico en 3 pacientes. Las variantes encontradas fueron: folicular (3), papilar clásico (3), esclerosante difuso (1). Tras RCT/TSHrh en 5 casos se objetivaron metástasis pulmonares (TNMB: 1 ATA II, 6 ATA III), descubiertas en 1 con PET/TAC18-FDG por enfermedad persistente no localizada. En los 7 se objetiva captación en lecho tiroideo, con metástasis ganglionares en 6. El número medio de sesiones ablativas por paciente con I131 son 3. En 3 casos fue necesaria reintervención cervical (1 caso 2 reintervenciones). Actualmente 2 casos se mantienen sin evidencia de enfermedad, 2 enfermedad persistente con tiroglobulina establemente elevada en contexto de metástasis pulmonares, 2 casos también con metástasis pulmonares se presentan como refractarios a I131 (un caso en tratamiento quimioterápico y otro en ensayo para levatinib). De los afectos de metástasis pulmonares uno presenta repercusión (patrón restrictivo, fibrosis pulmonar) con oxigenoterapia nocturna.

Conclusiones

Nuestra presentación del CDT es a una edad más temprana de lo descrito y es avanzada en un alto porcentaje. 6 pacientes tendrían indicación para terapia con I131 según las recomendaciones de la ATA del 2015. El pronóstico no es malo con excepción de 2 pacientes. La enfermedad persistente estable es frecuente, asociándose con una supervivencia libre de progresión más favorable que en adultos. Se necesitan más estudios para el riesgo/beneficio de I131 en pacientes pediátricos.

O2/d2d3-028 Tiroides/Paratiroides

MIT Y DIT EN ORINA SON BIOMARCADORES PRECLÍNICOS DEL DEFECTO DE DEHALOGENASA EN DEFICIENCIA MODERADA DE YODO

González Guerrero, C.⁽¹⁾, Borso, M.⁽²⁾, García Giménez, J.⁽¹⁾, Salas Lucía, F.⁽¹⁾, Alikhani, P.⁽¹⁾, Saba, A.⁽²⁾, Zucchi, R.⁽²⁾, Moreno, J.C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-Hospital Universitario de la Paz, Madrid. ⁽²⁾ Departamento de Patología Molecular, Laboratorio de Bioquímica. Universidad de Pisa, Pisa.

La síntesis de hormonas tiroideas depende de la disponibilidad ambiental de yodo, cuyo reciclaje está mediado por la enzima dehalogenasa (DEHAL1) a través de la desyodación de mono- y diyodotirosinas (MIT y DIT). Los defectos de DEHAL1 en humanos cursan con hipotiroidismo congénito (HC) severo, no detectable en los programas neonatales de cribado conllevando un riesgo de retraso mental en niños. En este caso, la deficiencia ambiental de yodo podría representar un factor iniciador. La detección de yodotirosinas en orina podría ser potencialmente un biomarcador preclínico de la enfermedad en neonatos o niños pequeños, aunque su determinación en fluidos biológicos sigue constituyendo un reto técnico.

Objetivo

Medir con precisión la concentración urinaria de yodotirosinas y correlacionar este parámetro con la yoduria de ratones con defecto de Dehal1 (Dehal1^{-/-}), bajo condiciones experimentales controladas de deficiencia de yodo.

Métodos

Ratones Dehal1^{-/-} y salvajes (wt) fueron sometidos a dietas controladas con concentraciones de yodo normal (NID), bajo (LID) y muy bajo (VLID) conteniendo 5,6, 1 y 0,25 µgI/día respectivamente, durante 28 días. La concentración urinaria de yodo (UIC) se determinó por Sandell-Kolthoff, mientras que MIT y DIT se evaluaron mediante un novedoso protocolo de LC/MS-MS.

Resultados

A niveles basales y condiciones NID, los niveles de MIT y DIT fueron significativamente mayores en Dehal1^{-/-} (5 y 8 ng/ml) que en wt (1 y 0,5 ng/ml) (p<0,02). De la misma manera, los niveles de UIC eran mayores en ratones Dehal1^{-/-} (30 mg/dl) que en wt (15 mg/dl) (p<0,05), sugiriendo que el yodo contenido en las yodotirosinas se libera mediante el y se incorpora al pool general de yodo en la orina. Esta situación se mantiene hasta el día 28. En condiciones LID a día 15, las concentraciones de MIT y DIT eran también más elevadas en Dehal1^{-/-} (5,5 y 8 ng/ml) que en wt (0,5 y 0,5 ng/ml) (p<0,05), pero

las diferencias se redujeron en el día 28. Los niveles urinarios de yodo seguían siendo más elevados en Dehal1^(+/+) (4 mg/dl) que en wt (1 mg/dl) ($p < 0,05$) a día 15 y 28, pero más bajos en comparación con NID. En condiciones VLID a día 15, las cantidades de MIT y DIT se mantuvieron significativamente más altas en Dehal1^(+/+) (4 y 3 ng/ml) que en wt (0,5 y 0,25 ng/ml) ($p < 0,05$). A día 28, los niveles de yodotirosinas disminuyeron hasta hacerse prácticamente indetectables en ratones wt. Igualmente, los ratones Dehal1^(+/+) tenían niveles muy bajos de UIC (0,5 mg/dl) a día 15 y 28, mientras que no se detectaba en orina de wt, claro reflejo de la restricción de yodo en la dieta.

Conclusiones

El nivel de yodotirosinas en orina en condiciones de deficiencia ambiental moderada y severa de yodo, incluso en condiciones de yodo-suficiencia, es significativamente superior en el ratón Dehal1^(+/+), lo que hace a la determinación urinaria de MIT y DIT un buen marcador preclínico del defecto congénito de dehalogenasa tiroidea. Su determinación para detectar este HC es más fiable que la yoduria ya que MIT y DIT pueden aumentar artefactualmente el contenido urinario de yodo. La determinación de yodotirosinas en eluatos de papel de filtro de sangre u orina de neonatos podría detectar la presencia de la enfermedad previa al hipotiroidismo bioquímico, sin necesidad del factor precipitante de la deficiencia moderada de yodo, aún presente en nuestro país, evitando el riesgo de déficits intelectuales derivado del diagnóstico tardío del HC en edad infantil.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2019.Apr.529

O2/d2d3-029 Gónadas

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO AISLADO CON Y SIN ALTERACIÓN DEL OLFATO

Ortiz Cabrera, N.V.⁽¹⁾, Gavela Pérez, T.⁽²⁾, Pérez Segura, P.⁽²⁾, Santillán Coello, J.M.⁽³⁾, Trujillo Tiebas, M.J.⁽⁴⁾, Soriano Guillén, L.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Consulta de Genética Clínica, Hospital del Niño Jesús, Madrid. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁽³⁾ Servicio de Otorrinolaringología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁽⁴⁾ Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos

El hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC) aislado es una entidad rara de claro predo-

minio masculino. Clasificada en HHC aislado con y sin alteraciones del olfato. En los últimos años hemos asistido a una eclosión en el uso de la secuenciación masiva en diferentes patologías. No obstante, estas técnicas deberían solicitarse de forma dirigida tras una exhaustiva evaluación clínica. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la rentabilidad de un protocolo de diagnóstico molecular en función de la presencia de alteraciones del olfato.

Material y métodos

Durante el periodo 2014-2018 se reclutaron pacientes con HHC aislado en la Unidad de Endocrinología Infantil de nuestro hospital si cumplían los siguientes criterios: ausencia de telarquia progresiva en niñas mayores de 13 años o pubertad detenida; volumen testicular < 4 ml en niños mayores de 14 años o pubertad detenida; inexistencia de afectación de otros ejes hormonales; pico de LH < 5 UI/L tras test LHRH (100 μ g/m² i.v); además, inhibina B Clinical Exome Solutions® (SOPHiA Genetics) y secuenciado en el analizador NextSeq 500 (Illumina). Se diseñaron dos paneles en función de la presencia o no de alteración del olfato^(1,2,3): HHC aislado con test UPSIT < 30 puntos: *ANOS1*, *FGFR1*, *FGF8*, *CHD7*, *PROK2*, *PROKR2*, *NSMF*, *SEMA3E*, *WDR11*, *SEMA3A*, *SEMA7A*, *SOX10*, *SPRY4*, *AXL*. HHC aislado con test UPSIT > 30 puntos: *GNRH1*, *GNRHR*, *KISS1*, *KISS1R*, *TAC3* y *TACR3*. En los casos con resultado negativo se aplicó el panel alternativo. El análisis bioinformático y el análisis de variantes fueron realizados utilizando SOPHiA DDM (SOPHiA Genetics). Las variantes fueron clasificadas siguiendo los criterios de la ACMG: variantes benignas, probablemente benignas, variantes de significado clínico incierto (VUS), variantes probablemente patogénicas y patogénicas.

Resultados

Se incluyeron ocho pacientes. De los cuales, el 62,5% presentaba alteración del olfato. Grupo HHC + UPSIT < 30 (n=5): un sujeto con una variante patogénica en *SOX10*, un sujeto con una variante patogénica en *ANOS1* y otro con una variante patogénica en *FGFR1*. Los otros dos, presentaron VUS en *NSFM*. Grupo HHC + UPSIT > 30 (n=3): sin alteraciones. Al estudiarlos con el panel HHC + microsmia, dos pacientes con VUS: uno en *SOX10* y otro en *SEMA3A*.

Conclusiones

En nuestra muestra, el filtrado de genes teniendo en cuenta la alteración del olfato no ha mostrado mayor rentabilidad diagnóstica que el uso de un único panel que incluya los genes asociados a ambos fenotipos. No obstante, hay que tener en cuenta una serie de limitaciones: a) tamaño muestral; b) genes no incluidos en el kit de captura. 1) Boehm U, et

al. *Nature Reviews.Endocrinology*. 2015; (11): 9. 2) Maione L, et al. *European Journal of Endocrinology*. 2018; (178):3. 3) Topaloglu A. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017; (9):2.

02/d2d3-030 Gónadas

HIPOSPADIAS COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA SUGERENTE DE ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46, XY: BASES MOLECULARES Y CORRELACIÓN CLÍNICA-MOLECULAR

Mora Palma, C.⁽¹⁾, González Casado, I.⁽¹⁾, Guerrero Fernández, J.⁽¹⁾, Del Pozo Maté, Á.⁽²⁾, Salamanca Fresno, L.⁽¹⁾, Carcavilla Urquí, A.⁽¹⁾, Sentschordi, L.⁽³⁾, Fernández Cancio, M.⁽⁴⁾, Benito Sanz, S.⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Pediatría, Hospital Infanta Leonor, Madrid. ⁽⁴⁾ Laboratorio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron. CIBERER. ISCIII, Barcelona. ⁽⁵⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). CIBERER. ISCIII, Hospital Universitario La Paz. CIBERER. ISCIII, Madrid.

Las hipospadias son el tipo más frecuente de anomalía de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY (ADS 46,XY), su prevalencia es de 1/300-400 nacimientos. Pueden presentarse de forma aislada o con otras anomalías (criptorquidia, micropene...). Es un trastorno multifactorial en el que determinantes genéticos (actualmente se ha descrito causa genética en el 10-30% de los casos) interaccionan con factores medio-ambientales y epigenéticos.

Objetivos

Buscar e identificar la frecuencia de variantes en casos con hipospadias y/o otras anomalías leves asociadas a ADS en una cohorte de 66 pacientes con ADS 46,XY, para determinar la correlación fenotipo-genotipo en este grupo.

Material y métodos

Secuenciación mediante un panel diseñado de NGS (DSDSeqV1.0, 111 genes/3 regiones reguladoras asociados a ADS, DSDSeqV2.0 amplía a 138 genes) en la plataforma NextSeq. Análisis de patogenicidad mediante herramientas bioinformáticas y frecuencias alélicas con gnomAD. Validación de las variantes observadas por secuenciación Sanger. Estudio de cosegregación familiar en aquellos casos con familiares disponibles. Clasificación de las variantes según las recomendaciones del ACGM (*American College of Medical Genetics and Genomics*).

Resultados

Se seleccionan en nuestra cohorte de ADS 46,XY aquellos pacientes con fenotipo masculino e hipos-

padias y/o criptorquidia y/o micropene, observando que la frecuencia de estos casos en la cohorte es del 56% (n=37). En este grupo, el 45,9% (n=17) tiene antecedente de gran prematuridad, PEG o CIR. El 35% (n=13) de los seleccionados presentan hipospadias, criptorquidia o micropene aislados. De estos, el 18,9% (n=7) tienen hipospadias proximal aislada identificándose en uno (14,2% de ellos) una variante clasificada como de significado incierto (VUS). El 5,4% (n=2) presentan criptorquidia bilateral aislada, en uno se identifica una variante VUS. En los casos de micropene aislado (10,8%, n=4) no se observa ninguna variante, la mitad tiene antecedente de prematuridad. El 65% (n=24) presentan diferentes asociaciones clínicas. El 32,4% (n=12) asocian hipospadias (proximal/distal) más criptorquidia (uni/bilateral), teniendo el 75% (n=9) antecedente de prematuridad/CIR/PEG. En siete de ellos (58,3%) se identifican dos o más variantes (todas variantes VUS, excepto una clasificada como patogénica y otra como posiblemente patogénica). El 13,5% (n=5) asocian hipospadias (proximal/distal) y micropene, tres de estos casos (60%) presentan variantes VUS. Otro 13,5% (n=5) tienen criptorquidia (uni/bilateral) y micropene, identificándose en el 40% de ellos (n=2) dos o más variantes VUS y en el 20% (n=1) una variante descrita con anterioridad en la literatura. Asocian hipospadias (proximal/distal), criptorquidia (uni/bilateral) y micropene dos pacientes (5,4%) observándose variantes VUS en los dos casos.

Conclusiones

En una cohorte de pacientes (n=37) con hipospadias y/o criptorquidia y/o micropene se han identificado variantes en el 45,9% de los casos (n=17). De ellos, el 50% presentan una única variante y el resto dos o más variantes (posible herencia oligogénica). La mayoría de las variantes observadas son de tipo VUS (91%). Fenotípicamente, se ha identificado un mayor porcentaje de variantes en aquellos casos que presentan asociaciones clínicas (62,4%) frente a los aislados (15,4%). Únicamente el 21,6% presentan variantes en genes asociados con anterioridad a hipospadias/criptorquidia/micropene, el resto son en genes relacionados con otros tipos de ADS o con las vías de diferenciación sexual.

Los avances en secuenciación masiva son fundamentales para el descubrimiento de nuevas variantes patogénicas y/o genes/regiones asociados con hipospadias, principalmente en aquellos asociados a otras manifestaciones clínicas. Asimismo, estudios funcionales o modelos animales serán necesarios para comprender con mayor precisión el desarrollo de los genitales externos.

02/d2d3-031 Gónadas**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, COMORBILIDADES Y FUNCIÓN GONADAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE KLINEFELTER**

Rodríguez Estévez, A.⁽¹⁾, Vela Desojo, A.⁽¹⁾, Grau Bolado, G.⁽¹⁾, Díez López, I.⁽²⁾, Astigarraga Aguirre, I.⁽³⁾, Rica Echevarría, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Araba, Vitoria. ⁽³⁾ Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo.

Introducción

El síndrome de Klinefelter, 47,XXY se caracteriza por el fallo testicular progresivo que cursa en la adolescencia con deficiencia de andrógenos, azoospermia y testes pequeños y firmes. Se estima una prevalencia de 1/660 RN varones, y es una de las causas genéticas más frecuentes de infertilidad. Estudios epidemiológicos muestran que solo un 25% de los adultos con SK están diagnosticados, y el diagnóstico es infrecuente antes del inicio de la pubertad. Los tres periodos determinantes para su detección son: prenatal (amniocentesis), en infancia ante sospecha de talla alta asociada a problemas de aprendizaje y conductuales; y en la edad adulta por infertilidad. En RN diagnosticados en periodo prenatal, la minipubertad o activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal con pico entre la 6-8ª semana postparto nos permite una valoración de la función gonadal que, de otra manera, no será posible realizar de forma basal hasta el periodo puberal.

Objetivos

1. Caracterización clínica y hormonal de niños y adolescentes con síndrome de Klinefelter –SK– (47,XXY). 2. Estudio de la función gonadal en periodo de lactante (minipubertad) y puberal.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de 21 pacientes con SK (19: 47,XXY; 2 mosaicos) diagnosticados entre 1998-2018. Se excluyen del análisis estadístico los 2 varones con mosaico. Revisión de historias clínicas: cariotipo, diagnóstico prenatal/postnatal, edad de primera consulta y del fallo gonadal en pubertad (siendo el hallazgo más precoz el aumento de FSH >8); DE de talla diana (TD), parámetros auxológicos en consulta inicial (T e IMC) y DE de la talla final; patología asociada y valoración de la función gonadal en minipubertad y pubertad. Análisis estadístico SPSS.

Resultados

El diagnóstico (Dx) se realizó por amniocentesis en 14/21. Talla diana (en 16/21) en $-0,3 \pm 0,9$ DE. La edad 1ª consulta $6,2 \pm 4,5$ años, talla en 1ª consulta en $-0,2 \pm 1,4$ DE; IMC $-0,2 \pm 0,8$ DE. Talla final

(n=3, 47,XXY) en $-0,8 \pm 0,2$ DE. Volumen testicular adulto (n=5) en 47,XXY de $3,5 \pm 1$ ml vs 25 ml en el paciente con mosaico 47,XXY -25%/-46,XY -75%– (analítica en pubertad de paciente con mosaicismo: FSH 3,9 U/L; LH 3,5 U/L y testosterona 443 ng/dl). Ginecomastia presente en 3 pacientes puberales. Ninguno ha presentado enfermedades autoinmunes asociadas (DM1, celiaquía ni TCA). Patología concomitante: retraso psicomotor 47,1%, trastornos del lenguaje 17,6%, problemas psicológicos 53,3%, alteraciones esqueléticas 40% (escoliosis, pie plano, genu valgo...), oftalmológicas 26,3% (miopía magna, estrabismo, astigmatismo...), cardíacas 19% (CIV, estenosis pulmonar, FOP...), alergia/asma 15%. 1 paciente fallece de LLA. Analítica en minipubertad a edad $0,21 \pm 0,04$ años (en 3/14 Dx amniocentesis): FSH $4,5 \pm 3,1$ U/L; LH $3,5 \pm 1,6$ U/L y testosterona $143,0 \pm 24,0$ ng/dl; AMH $133,6,1 \pm 5,6$ ng/ml (p75-90). Dx fallo gonadal en pubertad (n=7 -47,XXY-) a la edad de $13,7 \pm 1,5$ años con FSH $21,8 \pm 11,8$ U/L; LH $10,0 \pm 8,1$ U/L y testosterona $381,1 \pm 107,5$ ng/dl. De 6 pacientes (1 mosaico 47,XXY/46,XY) mayores 15 años, 2 están en tratamiento hormonal sustitutivo; los 5 con 46,XXY presentan azoospermia.

Conclusiones

1. Actualmente el diagnóstico de SK en edad pediátrica se realiza preferentemente por amniocentesis. Sin embargo, la consulta inicial en Endocrinología es tardía, no pudiendo valorarse en ellos la función gonadal en minipubertad. 2. No objetivamos datos de disfunción gonadal ni en minipubertad ni en el paciente puberal con mosaicismo. 3. Todos los pacientes 47,XXY puberales presentaron fallo gonadal con aumento de gonadotropinas y azoospermia. 4.- En este estudio no hemos observado enfermedades autoinmunes en la infancia/adolescencia; pero sí otras comorbilidades, especialmente retraso psicomotor, problemas conductuales y esqueléticos.

doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2019.Apr.530

02/d2d3-032 Displasias óseas**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO INTRAVENOSO EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

López Barrena, N.⁽¹⁾, Sagastizabal Cardelús, B.⁽¹⁾, Huertes Díaz, B.⁽¹⁾, Grande Herrero, L.⁽¹⁾, Alcaraz Romero, A.J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Objetivos

La Osteogénesis imperfecta (OI) comprende un grupo de enfermedades genéticas producidas

por un desorden heterogéneo del tejido conectivo dando lugar a una baja densidad mineral ósea y fragilidad ósea. Los bifosfonatos son utilizados en estos pacientes por su efecto antirresortivo. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del pamidronato intravenoso en pacientes con OI.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de pacientes con OI en tratamiento con pamidronato en un Hospital terciario durante los años 2007-2018. Se recogieron características clínicas (tipo de OI, mutación), analíticas de sangre (calcio, fósforo, creatinina, vitamina D, PTH, *betacross-laps*) y orina (calcio, fósforo, creatinina, proteínas), nº fracturas/año, densitometría ósea, ecografía abdominal y efectos secundarios tras el tratamiento. Se compararon los datos pre y postratamiento de cada infusión en el primer ciclo (C1) y a los dos años de tratamiento (C2). Se utilizaron tests Chi-cuadrado (y exacto de Fisher), U Mann Whitney y Wilcoxon, considerando significación $p < 0,05$. Los datos se expresan en porcentajes (%) o medianas (p25-p75).

Resultados

Se estudiaron 31 pacientes, 54,8% varones: 64,5% con mutación en COL1A1, 25,8% COL1A2 (tipos I-IV) y 9,7% otras mutaciones (2 IFITM5, 1 SERPINF). Edad en C1: 1,3 (0,0-3,0) años; en C2: 3,3 (1,8-5,5) años. El nº fracturas/año disminuyó de 2,0 (0,0-6,6) previo a C1 a 0,0 (0,0-2,5) previo a C2 ($p < 0,001$). Un 14,8% presentó aplastamientos vertebrales en C1 vs 3,7% en C2 ($p = 1$) y z-score de la densitometría ósea cambió de -1,8 (-3,6-0,6) en C1 a -1,1 (-3,2-1,1) en C2 ($p = 0,529$). Los valores de *betacross-laps* disminuyeron tras cada infusión, de 0,47 (0,15-3,29) a 0,41 (0,11-0,68), $p = 0,050$ en C1 y de 0,50 (0,14-0,91) a 0,30 (0,14-0,52) en C2, $p = 0,003$. Comparando ambos ciclos los niveles postratamiento fueron aún menores en C2 vs C1 ($p = 0,004$). Como efectos secundarios, en C1 un 4,2% presentó síndrome pseudogripal, alteración local y náuseas o vómitos, 12,5% fiebre. En C2 sólo un paciente presentó fiebre, sin otros efectos clínicos adversos. Los niveles de calcio disminuyeron tras la infusión tanto en C1, de 10,60 (9,50-11,50) a 9,65 (8,10-10,80); como en C2, de 10,00 (8,97-11,50) a 9,14 (8,80-9,70), en ambos $p = 0,001$. Comparando C1-C2 valores aún menores en C2 vs C1 tanto pre como postratamiento ($p = 0,002$ y $0,031$ respectivamente). Un 16,7% presentó hipocalcemia postratamiento en C1 vs 22,2% en C2 ($p = 0,031$). 30% hipercalcemia pretratamiento en C1 vs 42,9% en C2, con disminución postratamiento a 9,7% en C1 ($p = 0,007$), sin cambios significativos en C2. Ningún paciente presentó calcificaciones renales en la ecografía abdominal. La fosfatemia disminuyó de 5,06 (3,85-6,04) a 4,33 (3,56-4,98) en C2 ($p = 0,001$) sin alcanzar significación estadística en C1. No se obtuvieron cambios significativos pre-postratamien-

to ni en el comparativo entre ciclos en los niveles de PTH (aunque su tendencia fue al aumento postratamiento), vitamina D, creatinina ni parámetros en orina. Tampoco hubo diferencias analíticas entre COL1A1 y COL1A2.

Conclusiones

El pamidronato intravenoso tiene efectos beneficiosos en la osteogénesis imperfecta. Se evidencia una reducción del número de fracturas y una disminución de los niveles del marcador de resorción ósea (*betacross-laps*) con el tratamiento. Como efectos secundarios podemos encontrar alteración local, fiebre, síndrome pseudogripal, náuseas o vómitos, sobre todo en su primera administración. En cada ciclo puede producir hipocalcemia u otros trastornos del metabolismo fosfocálcico. Es importante monitorizar a estos pacientes, suplementar con calcio y vitamina D si precisa y establecer un seguimiento clínico, analítico y ecográfico a largo plazo.

PÓSTERES OPTAN PREMIOS FSEEP

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

Crecimiento

PP1/d2-033

TALLA ADULTA EN NIÑOS PEG TRATADOS CON GH. ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA MEJORAR SU EFICACIA?

López Siguero, J.P.⁽¹⁾, Álvarez Casaño, M.⁽¹⁾, Martínez-Aedo Ollero, M.J.⁽¹⁾, Antúnez Fernández, C.⁽¹⁾, Muñoz Martínez, P.⁽²⁾, Buero Fernández, N.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Málaga.* ⁽²⁾ *Pediatría, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.* ⁽³⁾ *Pediatría, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.*

Introducción

Existen escasos estudios en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) en tratamiento con GH que evalúen el crecimiento a talla adulta y la influencia de la pubertad. La impresión es que algunos niños empeoran el pronóstico de talla a partir de la pubertad sin hacer una pubertad precoz.

Objetivos

Valorar el inicio puberal en pacientes PEG tratados con hormona del crecimiento (GH) y comparación con estándares de población de referencia.

Determinar la talla adulta de pacientes PEG en tratamiento con GH, así como la ganancia de talla pre y postpuberal. Valorar la eficacia de la GH relacionada con la talla diana y el sexo.

Material y métodos

Estudio observacional unicéntrico descriptivo retrospectivo de pacientes PEG tratados con GH en un Hospital de tercer nivel en el periodo comprendido entre 1/01/2005 hasta 1/12/2018. Los criterios de inclusión fueron: pacientes PEG (peso o talla al nacimiento por debajo de 2 DE)

con indicación de tratamiento con GH según indicaciones aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (2003). Variables estudiadas: Edad de inicio de tratamiento, sexo, talla inicial, diana, edad y talla al inicio de la pubertad, ganancia puberal y talla adulta. Se expresan en medias, DS y SDS.

Resultados

Se han registrado un total de 96 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. La edad media al inicio del tratamiento fue de 5,9 años ($\pm 1,69$). Han iniciado la pubertad 80/96 pacientes; 36 mujeres y 44 varones. Han alcanzado talla adulta 43/96 pacientes; 26 mujeres y 17 varones. Edad de inicio puberal: mujeres 10,45 años (1,43 DS) y varones 11,78 años (1,09 DS). Sin diferencia respecto a estándares españoles. Talla diana de -1,2 SDS (0,9 DS). Talla al inicio puberal: Mujeres: -1,58 SDS (0,84 DS); Varones: -1,86 SDS (0,82 DS). Talla adulta: Mujeres: -1,78 SDS (0,96 DS); Varones: -2,18 SDS (0,99 DS). $p > 0,05$. Diferencia entre talla inicio puberal y adulta: Mujeres: -0,13 SDS (0,88 DS). Varones: -1,06 SDS (0,87 DS). $p < 0,002$. Únicamente 10 pacientes (23,2%) superaron su talla diana sin diferencias por sexos. La diferencia entre talla adulta y diana fue de -1,16 SDS, sin predominio en ningún sexo.

Conclusiones

En nuestro estudio, la edad de inicio de pubertad no difiere respecto a población no PEG ($p > 0,05$) comparando con los estándares de referencia de Ferrández (2005). Los pacientes varones pierden más de 1 SDS desde el inicio de la pubertad respecto a las niñas. La talla adulta fue de -1,94 DE de forma global, lo que supone que aproximadamente el 50% de estos pacientes se encuentra en talla normal ($\geq p3$), aunque sólo el 10% alcanza su talla diana.

Hipotálamo/Hipófisis

PP1/d2-034

EFFECTOS DIMÓRFICOS DE LA DIETA A CORTO PLAZO SOBRE EL SISTEMA DE IGF1 CENTRAL Y PERIFÉRICO EN RATAS

Guerra Cantera, S.⁽¹⁾, Díaz, F.⁽¹⁾, Ros, P.⁽²⁾, Barrios, V.⁽¹⁾, Chowen, J.⁽¹⁾, Argente, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología, Hospital del Niño Jesús, Madrid. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción

La regulación de las acciones de los factores de crecimiento semejantes a la insulina, particularmente IGF1 es aún parcialmente entendida.

Objetivos

1) Analizar el sistema de IGF1 en suero de ratas Wistar sometidas a una dieta rica en grasa (HFD, *high-fat diet*), baja en grasa (LFD, *low-fat diet*), o dieta estándar durante 1 semana. 2) Evaluar si el sistema de IGF1 hipotalámico sufre alteraciones en respuesta a la exposición a dichas dietas. 3) Determinar si esta potencial respuesta presenta dimorfismo sexual.

Material y métodos

Ratas Wistar adultas, tanto machos como hembras, fueron sometidas a una HFD (60% grasa, 8,9% sacarosa, 5,1 kcal/g), LFD (10% grasa, 33,1% sacarosa, 3,76 kcal/g) o a dieta estándar de roedores (3,1% grasa, 0,9% sacarosa, 3,41 kcal/g) durante 1 semana. Determinamos los niveles hormonales en suero mediante ELISA, mientras que la expresión génica en el hipotálamo fue evaluada por RT-qPCR.

Resultados

HFD causó una ganancia ponderal significativa únicamente en machos ($p < 0.05$). Los machos presentaron niveles más altos en suero de IGF1 (total y libre), IGFBP3, IGFBP5, insulina, leptina y triglicéridos comparado con las hembras ($p < 0.001$). Sin embargo, los valores de PAPP-A (proteína plasmática-A asociada al embarazo) 2 en suero fueron más altos en las hembras ($p < 0.05$). No se encontró ningún efecto de la dieta sobre este sistema en suero. En el hipotálamo, los niveles de ARN mensajero (ARNm) en machos fueron más altos en respuesta a LFD para IGF2 ($p < 0.01$) e IGFBP2 ($p < 0.001$) en comparación tanto con la dieta estándar como HFD, sin efecto en las hembras. No se hallaron cambios en el ARNm de los restantes genes del sistema de IGF1 que fueron analizados (IGF1, IGF1R, IGF2R, IGFBP3-5, PAPP-A y STC-2 (estaniocalcina-2). En machos, LFD incrementó los niveles de expresión génica del neuropéptido-Y (NPY) ($p < 0.01$) y la proteína relacionada con agouti (AgRP) ($p < 0.05$) en el hipotálamo, sin efecto en las hembras. No se obser-

varon cambios por la dieta en el ARNm de la proopiomelanocortina (POMC) ni en el transcrito regulado por anfetamina y cocaína (CART) en ninguno de los sexos.

Conclusiones

1) El sistema de IGF1 periférico en ratas adultas presenta un marcado dimorfismo sexual en todos sus componentes analizados, lo cual puede subyacer a distintas necesidades de mantenimiento tisular; 2) los cambios hallados en el hipotálamo de machos en respuesta a la LFD podrían deberse al alto contenido de sacarosa que está presente en su composición; 3) El incremento de IGF2 e IGFBP2 en hipotálamo solo de machos tras el consumo de LFD sugiere que estos factores podrían estar implicados en la respuesta metabólica a esta dieta de forma sexualmente dimórfica.

PP1/d2-035

MONITORIZACIÓN DOMICILIARIA DE SODIO EN NIÑOS CON DIABETES INSÍPIDA CENTRAL Y FALLO DEL MECANISMO DE LA SED

García García, E.⁽¹⁾, Peinado Barraso, M.C.⁽²⁾, Navarro, C.⁽¹⁾, Guarino Narváez, J.⁽³⁾, Jiménez Cabeza, S.⁽⁴⁾, Martín Talavera, M.⁽⁴⁾, Gómez Gila, A.L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁽²⁾ Enfermera Gestora de Casos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁽³⁾ Pediatría, Hospital Punta de Europa, Algeciras. ⁽⁴⁾ Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivo

Los niños con diabetes insípida central y fallo en la percepción de la sed sufren graves oscilaciones de la natremia que requieren frecuentes y prolongadas hospitalizaciones. Nuestro objetivo es describir la utilización de un medidor domiciliario de sodio capilar para facilitar el alta hospitalaria en estos niños.

Pacientes y métodos

Presentamos 3 niños de 5, 9 y 15 años de edad con panhipopituitarismo, incluyendo diabetes insípida central, y trastorno de la sed como complicaciones del postoperatorio de grandes tumores hipotalámicos. El tiempo de hospitalización se prolongó a 95, 53 y 105 días, respectivamente, por innumerables episodios de hipo e hipernatremia a pesar de una monitorización estricta del balance hídrico. Se proporcionó a los padres un medidor de sodio capilar para el domicilio y varias sesiones de formación con las instrucciones para su determinación y los cambios de tratamiento ante natremias anormales.

Resultados

Las tres familias, que vivían fuera de la ciudad, asumieron el control domiciliario de la natremia

y los tres niños se fueron de alta hospitalaria con indicación de mediciones capilares inicialmente diarias, posteriormente cada dos o tres días, en caso de estabilidad, y ante cualquier síntoma o enfermedad intercurrente. Los padres modifican el aporte hídrico y la dosis de desmopresina según la natremia, con contacto telefónico con nuestra consulta. Dos casos han reingresado, uno por hipo y otro por hipernatremia graves, pero con periodos cortos de hospitalización.

Conclusiones

La medición de natremia en domicilio facilita el alta hospitalaria de niños con diabetes insípida central y falta de percepción de la sed que sufren continuas oscilaciones de sodio, disminuyendo la estancia hospitalaria y el número de visitas al hospital y adelantando la vuelta al colegio, al trabajo y a las actividades de rutina. Es fundamental un programa educativo estructurado que facilite la adherencia familiar al tratamiento.

Suprarrenal

PP1/d2-036

GENOTIPADO DE CYP21A2 EN PACIENTES CON FORMAS CLÁSICAS POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

Sanz Fernández, M.⁽¹⁾, Ezquieta Zubicaray, B.⁽²⁾, Mora Sitja, M.⁽¹⁾, Carrascón González-Pinto, L.⁽¹⁾, Rodríguez Arnao, D.⁽¹⁾, Rodríguez Sánchez, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Laboratorio de genética molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Objetivos

Analizar el genotipo de pacientes con formas clásicas por déficit de 21 hidroxilasa (21OHD) y correlacionarlo con el fenotipo presentado.

Material y métodos

Estudio retrospectivo en el que se incluye a los pacientes con formas clásicas por 21OHD seguidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital entre los años 1990- 2015. A todos los pacientes se les ha realizado estudio directo del gen *CYP21A2* junto con un análisis indirecto de microsatélites de la región HLA que resulta de gran utilidad en los estudios prenatales y para detectar potenciales homocigotos de variantes raras por consanguinidad no conocida.

Resultados

49 pacientes incluidos [39 forma pérdida salina (PS) y 10 forma virilizante simple (VS)]. El tipo de alteración genética más frecuente encontrada son las delecciones/conversiones presentes en 30/98

alelos (30,6%). La mutación puntual más frecuente es c.293-13C>G del intrón 2, se ha encontrado en 23/98 alelos (24%). Cuatro pacientes con PS (2 varones y 2 mujeres) presentaron un genotipo en homocigosis, en uno ellos no había antecedentes de consanguinidad. La homocigosis podría explicarse porque ambos progenitores presentaban una mutación considerada frecuente en la población general (c.293-13 C>G). En 6/49 pacientes había antecedentes de consanguinidad, 3 presentaron un genotipo en homocigosis (1 varón y 2 mujeres) y otros 3 eran heterocigotos compuestos (2 hermanos varones y 1 mujer).

El estudio de segregación alélica demostró el origen materno de la mutación c.518T>A (p-Ile173Asn) y el paterno de la conversión del gen que incluye c.293-13C>G;c.332_339del. En la mujer, se encontró la mutación c.293dupT (p.Leu308PhefsX6) en el alelo materno y delección del gen en el paterno. El estudio complementario de marcadores microsatélite asociados a *CYP21A2* evidenció que los haplotipos de los alelos materno y paterno, en ambas familias, eran distintos. En nuestra cohorte existe buena correlación genotipo fenotipo (94%) salvo en 3 pacientes varones, en los que el fenotipo esperado en base al genotipo (mutación grave en un alelo y leve en el otro) correspondería a una forma no clásica pero el comportamiento clínico es de forma VS. Este fenotipo se basa en signos visibles de virilización desde la etapa neonatal (macrogenitalismo) e hiperpigmentación de mamilas y genitales con elevación de 17OHP superior a 100 nmol/L en cribado neonatal confirmada en sangre venosa. Uno de los pacientes mostró elevación de la actividad de renina plasmática en la etapa puberal precisando añadir al tratamiento fludrocortisona. En un paciente se encontró una mutación nueva, posteriormente descrita en la literatura y actualmente incluida en HGMD. La variante intrónica c.292+5G>A que en nuestra población en *cis* con la mutación c.844G>T (p.Val282Leu) constituye un alelo grave con PS. En otro paciente se encontró la alteración no descrita la c.862.G>C (p.Asp287His) en heterocigosis compuesta con c.518T>A (p-Ile173Asn). Esta variante no se ha detectado en población general y los análisis *in silico* (SIFT, Polyphen y Mutation Taster) la clasifican como patogénica.

Conclusiones

El genotipado de *CYP21A2* resultó útil para el diagnóstico diferencial entre las formas clínicas de 21OHD, para descartar la enfermedad clásica en las elevaciones de 17OHP detectadas en el cribado neonatal y para el asesoramiento genético. En la 21OHD existe buena correlación entre genotipo y fenotipo, sin embargo, no siempre se puede establecer una correlación perfecta entre ambos, ya que algunas mutaciones se han asociado con más de un fenotipo.

PP1/d2-037**¿CUÁNDO PRECISAMOS REALIZAR EL TEST DE ACTH PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA?**

Canestrino, G.⁽¹⁾, Faus Pérez, A.⁽¹⁾, Ferrer Codina, I.⁽²⁾, Valls Lafont, A.⁽²⁾, Oriola Ambrós, J.⁽³⁾, Casano Sancho, P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁽²⁾ Bioquímica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁽³⁾ Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción

Para identificar entre los pacientes con pubarquia prematura aquellos que padecen una hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC- NC) utilizamos además de los valores basales de la 17-hidroxi progesterona (17OH-P) y/o otros andrógenos, el test de ACTH. Sin embargo, para mejorar la utilidad de esta prueba, deberíamos revisar los criterios clínico-analíticos, que nos permitan identificar con alta sensibilidad y suficiente especificidad a los candidatos a realizar dicho test.

Objetivos

1) Revisar los criterios clínico-analíticos que mejor correlacionan con la respuesta patológica en el test de ACTH 2) Definir el punto de corte en la determinación de 17 OH-P basal (técnica ELISA) que tiene una sensibilidad > 85% en detectar un test de ACTH patológico 3) Estudiar la correlación entre un test de ACTH patológico y los resultados genéticos de los pacientes.

Material y métodos

Estudio realizado en un hospital de tercer nivel en el que se revisan retrospectivamente las historias de 197 pacientes con adrenarquia prematura en los que se realiza test de ACTH® (250 ug ACTH) entre 2012-2018. Se analizan las variables clínico-analíticas, edad ósea, y estudios genéticos de estos pacientes. Determinación 17 OH- P por Elisa- DRG ref. EIA-1292. Se analiza retrospectivamente la correlación de un SCORE clínico (máximo 15 puntos) con el valor del test de ACTH.

Resultados

De los 197 pacientes con adrenarquia prematura en los que se hizo test de ACTH, 155 tenían valores basales 17 OH-P > 3 nmol/l. 24 pacientes (22 niñas, 2 niños), con edad 8.3 años (rango 5.7 - 14.3), tuvieron un test >20nmol/L. La principal manifestación clínica inicial fue la pubarquia prematura aislada (14/23 casos), o la combinación pubarquia/ axilarquia ± acné en 6/23. 10 pacientes con pico 17 OH-P ≥ 20 nmol/L resultaron pubarquias aisladas, 4/23 con pico > 30-40 nmol/L fueron portadores de una mutación de HSC- NC, 7/24 con pico > 45 nmol/L

fueron homocigotos o heterocigotos compuestos, y un paciente fue portador. En 4 pacientes con basal > 40 nmol/L, no se realizó test, y se identificaron como enfermos. Un valor basal 17 OH-P ≥10 nmol tiene Sensibilidad 88,9% IC95%: (51,8, 99,7) Especificidad 85,7%, IC95%: (57,2, 98,2) para identificar a los enfermos de HSC- NC. No hay un valor de 17 OH-P basal que permita distinguir entre sanos y portadores. Los SCOREs ≤ 7 puntos corresponden a pacientes con adrenarquia aislada o portadores (16 casos), mientras los SCOREs ≥ 7 a pacientes con HSC-NC (7 casos). La edad ósea adelantada (≥1,5 años) es el parámetro clínico que mejor correlaciona con la identificación de enfermedad (S 100%/ E 92.7 %).

Conclusiones

1. Sería necesario replantear el punto de corte de 17OHP basal en nuestro laboratorio a partir del cual solicitar el test ACTH con la técnica de enzoinmunoensayo (ELISA), siendo este punto de corte diferente a la técnica con radioinmunoensayo (RIA) utilizada en el pasado. 2. Un basal > 10 nmol/L podría ser suficientemente sensible para diagnosticar a los pacientes con HSC-NC, aunque no nos permite discernir entre portadores y sanos. 3.El test de ACTH puede discernir entre pacientes con pubarquia aislada de los portadores. 4.El SCORE que proponemos es una herramienta útil que puede mejorar el valor predictivo añadido al valor del basal de 17 OH-P, que podría ser utilizado para individualizar los casos en los cuales solicitar el Test de ACTH.

Metabolismo y nutrición**PP1/d2-038****LA INGESTA DE RESVERATROL DURANTE LA LACTANCIA Y GESTACIÓN MODIFICA TANTO LA EXPRESIÓN GÉNICA COMO LA MORFOLOGÍA DEL ADIPOCITO DURANTE LA EDAD ADULTA**

Ros Pérez, P.⁽¹⁾, Díaz, F.⁽²⁾, Freire-Regatillo, A.⁽²⁾, Argente-Arizón, P.⁽²⁾, Argente, J.⁽²⁾, Chowen, J.A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Universidad Autónoma de Madrid., Madrid. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica. CiberObn, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.

Objetivos

La nutrición materna durante el embarazo y lactancia es crucial en la programación de la homeostasis energética de la descendencia a largo plazo. Además, el Resveratrol (R) tiene acciones favorables, tanto antioxidantes como anti-obesogénicas. No obstante, aún se ignora el impacto metabólico que tendría sobre la descendencia su asociación, durante la gestación y lactancia, con una dieta desfavorable (alto -ACG- o bajo -BCG- contenido en

grasas). Hemos demostrado que el R en dichos períodos críticos del desarrollo modula la respuesta metabólica de la descendencia a corto y largo plazo, siendo esa respuesta dependiente del tipo dieta y sexo. Nuestro objetivo ha sido investigar la influencia del suplemento con R durante la gestación y lactancia, en madres sometidas a dietas desfavorables, sobre la fisiología de los adipocitos en tejido adiposo visceral (GV) en la edad adulta.

Material y métodos

Efectuamos manipulación nutricional en ratas Wistar gestantes con DAG (5,1 kcal/g, 61,6% grasa) o DBG (3,8 kcal/g, 10,2% grasa). La mitad de cada grupo recibió Resveratrol (+R) disuelto en agua (50 mg/L), desde la primera semana de gestación hasta finalizar la lactancia (2,0-2,5 mg/Kg/día). Las camadas se ajustaron a un total de 8 (4 machos y 4 hembras), destetándose en el día posnatal (DPN) 21 con acceso libre a dieta estándar. El peso corporal (PC) y la ingesta se midió semanalmente hasta la edad adulta (DPN150) en que fueron sacrificados. Se determinaron los depósitos de grasa, niveles séricos de leptina, así como expresión de adipoquinas en GV (qRT-PCR). Se realizó análisis histomorfométrico de los cortes histológicos (tinción hematosilina-eosina) mediante el software Adiposoft-ImageJ. Los datos se expresan en media \pm DE o rango intercuartil.

Resultados

Los machos y hembras DPN150 de madres sometidas a DAG pesaron más y tuvieron más GV que las procedentes de madres con DBG ($p < 0,0001$). El R materno disminuyó el peso corporal de las hembras procedentes de madres con DAG ($p < 0,004$), pero lo incrementó en aquellas de madres con DBG ($p < 0,001$), igualando el PC entre las hembras procedentes de madres con DAG y DBG+R.

Tanto los machos como las hembras de madres con DAG tuvieron mayor ingesta que los procedentes de madres con DBR (machos: $p < 0,001$; hembras: $p < 0,01$), con el R disminuyendo la ingesta solo en machos ($p < 0,001$). El R disminuyó el incremento de peso entre el destete y el DPN150, pero solo en machos ($p < 0,05$). El R incrementó los niveles de Leptina en las ratas procedentes de madres con DBG y los disminuyó en aquellas de madres con DAG ($P < 0,0001$). La expresión del *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) mostró cambios paralelos a los encontrados en PC y GV. El R disminuyó el número de adipocitos/área en las ratas procedentes de madres con DBG, alcanzando significación estadística sólo en machos ($p < 0,0001$), desviando significativamente la distribución de los adipocitos hacia un mayor tamaño de los mismos, independientemente del tipo de dieta y sexo [machos: DBG: $260,9 \mu\text{m}^2$ (227,4-286,2); DBG+R: $287,5 \mu\text{m}^2$ (258,9-314,2); DAG: $257,5 \mu\text{m}^2$ (236,3-

279,7); DAG+R: $266,4 \mu\text{m}^2$ (243,8-292,3). Hembras: DBG: $239,7 \mu\text{m}^2$ (222,7-258,8); DBG+R: $278,0 \mu\text{m}^2$ (252,7 – 317,9); DAG: $271,8 \mu\text{m}^2$ (233,6 -308,0); DAG+R: $316,6 \mu\text{m}^2$ (286,8- 349,0)].

Conclusiones

1. La ingesta materna de resveratrol durante la gestación y lactancia modula la fisiología del adipocito (expresión génica y morfología). 2. El efecto del resveratrol depende de la dieta materna y el sexo de la descendencia.

Tiroides/Paratiroides

PP1/d2-039

MODELAJE 3D Y PREDICCIÓN *IN SILICO* PARA DISCRIMINAR MUTACIONES PATOGENICAS DE VARIANTES NO FUNCIONALES EN EL HIPOTIROIDISMO POR DEFECTOS EN DEHAL1

García Giménez, J.⁽¹⁾, González Wong, Á.⁽²⁾, González Guerrero, C.⁽³⁾, Iglesias, A.⁽⁴⁾, Torrabias, M.⁽⁵⁾, Styers, E.⁽⁴⁾, Cocho, J.⁽⁶⁾, Pardo, L.⁽²⁾, Moreno, J.C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-Hospital Universitario de la Paz, Madrid. ⁽²⁾ Laboratorio de Medicina Computacional, Barcelona. ⁽³⁾ Laboratorio de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-Hospital Universitario de la Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-Hospital Universitario de la Paz, Madrid. ⁽⁵⁾ Departamento de Endocrinología Pediátrica, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona. ⁽⁶⁾ Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

La secuenciación masiva de genes (NGS) es una técnica de uso creciente para el diagnóstico molecular de pacientes. Su capacidad de detección de variantes genéticas (VG) humanas es excepcionalmente elevado, sin embargo, la patogenicidad de muchas VGs, cuyo significado es incierto (VUS), no se pueden predecir con facilidad por su frecuencia poblacional o con programas computacionales. Hoy en día, los ensayos funcionales *in vitro*, aunque largos y costosos, constituyen el único medio para demostrar de forma sensible y fiable, la patogenicidad de ciertas VUS. Esto constituye un cuello de botella para la eficiencia del diagnóstico genético.

Objetivo

Aplicar las predicciones del modelaje 3D *in silico* del dímero de DEHAL1, como herramienta informativa sobre la patogenicidad de VGs identificadas en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo, por deficiencia de la desyodación de yodotirosinas, en comparación con ensayos *in vitro* de dehalogenación.

Métodos

Nueve variantes genéticas *missense* de DEHAL1, identificadas en pacientes hipotiroideos con bocio, fueron sometidas a un análisis funcional *in vitro* y a un modelado 3D *in silico* con los sustratos (MIT y DIT) y el cofactor (FMN) de la enzima. Para el modelado 3D se usaron datos de Rayos-X obtenidos del cristal de DEHAL1 dimerizada. Tres variantes (K258N, V265M y R279S) fueron identificadas en pacientes diagnosticados con disfunción de DEHAL1 por medio del test de desyodinación *in vivo* de 123I-MIT. Este test supone la inyección de 123I-MIT, el principal sustrato de DEHAL1, y la posterior medida de los niveles de 123I libre en orina, lo que proporciona un método incontrovertible para el diagnóstico de defectos DEHAL1. Otros cinco pacientes con sospecha clínica de deficiencia de DEHAL1, son portadores de las variantes: N108S, A202T, R246Q, L260P y E271K. El ensayo funcional de estas variantes supone la transfección de células HEK293 con vectores mutagenizados con las variantes de DEHAL1. Las células transfectadas son tratadas con NADPH, FMN y MIT para la posterior medición del porcentaje de disminución de MIT en el sobrenadante, mediante LC/MS-MS.

Resultados

El ensayo funcional mostró una pérdida significativa de función de DEHAL1 en K258N (60%) y R279S (58%) con respecto a la DEHAL1 normal. Sin embargo, V265M no mostró cambios, lo cual mostraba ciertas limitaciones del ensayo para detectar mutaciones menos graves. El resto de las variantes mostraron una capacidad desyodante normal, a excepción de L260P que tenía una pérdida de funcionalidad del 90%. Sorprendentemente, el estudio *in silico* de K258N, R279S, V265M y L260P reveló, en todas ellas, cambios aminoacídicos que suponían efectos deletéreos para la estabilidad estructural, las propiedades electrostáticas o las interacciones con el cofactor (FMN) o el sustrato (MIT), lo cual aporta una explicación estructural para las deficiencias en la desyodación de yodotirosinas. Por otro lado, la localización periférica, en el modelo 3D, de las variantes: N108S, A202T, R246Q, y E271K, correlaciona perfectamente con el carácter benigno de las mismas en el ensayo funcional.

Conclusiones

El modelaje 3D y la dinámica molecular suponen una herramienta muy valiosa a la hora de discriminar las VUS patogénicas de las benignas en pacientes con hipotiroidismo y sospecha de defecto en DEHAL1. La herramienta muestra consistencia con el ensayo *in vitro*, pero una mayor sensibilidad a la hora de detectar algunas mutaciones patogénicas. Una ventaja adicional de este método es que nos permite elucidar el mecanismo molecular que gobierna la disfunción enzimática de cada una de las mutaciones.

Gónadas

PP1/d2-040

PRESERVACIÓN GONADAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A LOS ANDRÓGENOS: EVOLUCIÓN Y BENEFICIOS

Carrascón González-Pinto, L.⁽¹⁾, Sanz Fernández, M.⁽¹⁾, Mora Sitjá, M.⁽¹⁾, Rodríguez Sánchez, M.D.⁽¹⁾, Rodríguez Arnao, M.D.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (CAIS) o síndrome de Morris, es un trastorno de la diferenciación sexual masculina de herencia ligada al cromosoma X, causado por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos. Las pacientes presentan un cariotipo 46 XY con fenotipo y genitales externos femeninos y gónadas internas masculinas. Su prevalencia se estima en 1/20.000 - 64.000 recién nacidos varones.

Descripción de casos

Se presentan 5 pacientes con CAIS. Paciente 1: diagnosticada a los 12 años por amenorrea primaria y antecedentes familiares de CAIS. Había iniciado telarquia de manera espontánea a los 9 años con progresión adecuada, alcanzando Tanner V a los 14 años. Actualmente tiene 15 años, presenta talla en percentil 97 y conserva las gónadas en posición intraabdominal. Paciente 2: diagnóstico prenatal por familiares previos afectos. A los 11 años y medio presentó aparición de botón mamario con estadio Tanner V a los 14 años. Desde el nacimiento ha mantenido talla en percentil 85-90 con edad ósea acorde. Actualmente tiene 16 años y mantiene gónadas en posición intraabdominal. Paciente 3: diagnóstico por discordancia genotipo-fenotipo al nacimiento (cariotipo prenatal XY realizado en amniocentesis con genitales externos femeninos al nacimiento). No existían antecedentes familiares conocidos. A los dos años se realizó gonadectomía bilateral profiláctica. A los 14 años precisó inicio de tratamiento estrogénico oral por ausencia de telarquia espontánea. Actualmente, tiene 15 años, presenta estadio Tanner III, con talla inferior a su talla genética y retraso de edad ósea de 3 años. Pacientes 4 y 5: hermanas diagnosticadas a los 16 y 14 años por amenorrea primaria. Ambas mostraban un desarrollo mamario completo, ausencia de adrenarquia y talla en percentil 83 y 92, respectivamente. El estudio genético de ambas confirmó la mutación c.2319-2A>G a nivel del intrón 5 del gen del receptor de andrógenos. Actualmente tienen 24 y 22 años, ambas conservan sus gónadas en posición intraabdominal y aún no se ha realizado la gonadectomía. Se realiza un seguimiento estrecho clínico, analítico (marca-

dores tumorales y estudio hormonal) y ecográfico periódico.

Evolución y comentarios

En la serie descrita la amenorrea primaria constituye el motivo más frecuente de diagnóstico. La existencia de antecedentes familiares previos permite un diagnóstico más precoz. En todas se ha realizado estudio genético que confirma mutación en el gen del receptor de andrógenos. La conservación de las gónadas durante la infancia permite, gracias a la aromatización androgénica, alcanzar un desarrollo puberal espontáneo sin afectación de la densidad mineral ósea.

Recomendaciones

El riesgo de malignización de las gónadas es bajo antes de los 25 años, por lo que se recomienda postponer la gonadectomía hasta que se hayan desarrollado los caracteres sexuales en la pubertad, con el fin de mantener la producción estrogénica del propio testículo más tiempo.

PÓSTERES CON DEFENSA

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

P2/d2d3-041 Crecimiento**ESTUDIO EPIPEG-PREMEB: RELACIÓN ENTRE LA CHEMERINA PLASMÁTICA Y PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS PEG**

Leniz, A.⁽¹⁾, Fernández-Quintela, A.⁽¹⁾, Portillo, M.P.⁽²⁾, Macarulla Arenaza, M.T.⁽³⁾, Sarasua Miranda, A.⁽⁴⁾, Del Hoyo Moracho, M.⁽⁴⁾, Lorente Blázquez, I.⁽⁴⁾, Díez López, I.⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ Dep. de Nutrición, Facultad de Farmacia - UPV/EHU, Vitoria. ⁽²⁾ Dep. de Nutrición, HU Araba, Vitoria. ⁽³⁾ Nutrición UPV/EHU, Facultad de Farmacia - UPV/EHU, Vitoria. ⁽⁴⁾ Pediatría, HU Araba, Vitoria. ⁽⁵⁾ Dep. de Pediatría, Facultad de Medicina - UPV/EHU, Vitoria.

Introducción y Objetivo

Hasta un 50% de los niños nacidos PEG no realizan un correcto *catch-up* a los 2 años. Esto conlleva repercusiones auxológicas y metabólicas, entre las que se encuentran las que integran el síndrome metabólico. En un estudio previo, comprobamos que, en niños nacidos PEG con diferente *catch-up*, había diferencias, tanto en la concentración plasmática de adipokinas, como en los parámetros bioquímicos relacionados con este síndrome. Las adipokinas, proteínas señalizadoras secretadas por el tejido adiposo, participan en procesos como la osteogénesis, desarrollo del sistema inmune y control del balance energético entre otros, marcando de esta forma el crecimiento del niño. Entre ellas, la chemerina, producida mayoritariamente en el tejido adiposo visceral, está implicada en el metabolismo lipídico y disminución de osteoblastogénesis, y se ha relacionado con un mayor IMC. El objetivo de este estudio ha sido analizar la asociación entre la chemerina plasmática determinada en un grupo de niños nacidos PEG en el Hospital Universitario

de Álava-Txagorritxu y parámetros bioquímicos relacionados con el síndrome metabólico.

Material y métodos

En una subcohorte de 27 sujetos (13 niños y 14 niñas) procedentes del estudio epiPEG-PreMeb, se extrajo una muestra de sangre a los 3, 12 y 24 meses de vida. Los parámetros bioquímicos se midieron mediante sistema automatizado y los niveles de chemerina mediante kit ELISA (Chemerin human ELISA, Biovendor). La condición PEG se estableció cuando los sujetos presentaban un peso o longitud de al menos 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media, tomando como referencia las curvas españolas de crecimiento (Carrascosa et al., 2010). Para estratificar por tipo de *catch-up*, se comparó la evolución de la ganancia de peso/talla con respecto a las medidas al nacimiento: *catch-up* lento Δ 1 DE. El análisis estadístico incluyó el coeficiente de correlación de Pearson o rho de Spearman, y la distribución de los datos se determinó por el test de Shapiro-Wilk (SPSS Statistics v24).

Resultados y Conclusión

Se observó correlación positiva entre las concentraciones de chemerina a los 3 meses y las de glucosa, triglicéridos (TG), insulina, así como con los valores de HOMA, y con TG y proteína reactiva C (PCR) a los 24 meses. Estratificando por sexo, en niños se encontraron correlaciones positivas entre la chemerina y TG a los 3 meses y con PCR a los 24 meses. En niñas, la correlación se dio con glucosa, TG y HOMA a los 3 meses y con colesterol total y LDL a los 24 meses. Respecto al tipo de *catch-up*, los sujetos con *catch-up* lento presentaron correlación positiva entre las concentraciones de chemerina a los 3 meses y TG, insulina y HOMA a esa misma edad. En los que presentaron un *catch-up* normal, se observó correlación positiva entre la concentra-

ción de chemerina a los 3 meses y la glucemia a los tres meses y concentraciones de TG a los 24 meses. Por tanto, mediante este estudio preliminar, en un número limitado de individuos, podemos concluir que los niveles de chemerina medidos a una edad temprana en niños PEG podría considerarse como indicador de futuras alteraciones de parámetros bioquímicos relacionados con el síndrome metabólico, especialmente en los casos de *catch-up* lento.

P2/d2d3-042 Crecimiento

TALLA BAJA SECUNDARIA A RESISTENCIA A LA IGF1. ASOCIACIÓN CON UNA NUEVA VARIANTE GENÉTICA EN EL GEN IGF1R

Nso Roca, A.P.⁽¹⁾, Juste Ruiz, M.⁽²⁾, Ferrández Mengual, D.⁽²⁾, Corbalán Díaz, A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant.

Introducción

Una causa muy poco frecuente de talla baja es la resistencia a la IGF1. Se debe a mutaciones en el gen IGF1R y se caracteriza por alteración del crecimiento pre y postnatal. Estos pacientes se caracterizan por presentar talla baja significativa con niveles elevados de IGF1 en sangre. Pueden asociar alteraciones morfológicas, esqueléticas y del neurodesarrollo. En algunos de estos pacientes, ha resultado eficaz el tratamiento con hormona de crecimiento a dosis habituales.

Descripción del caso

Se trata de una niña de 4 años que es remitida a consultas de Endocrinología Infantil por talla baja. Es la única hija de padres no consanguíneos de origen español. La talla materna es 149.7 cm (-2,17 SDS) y la talla paterna 155 cm (-3,46 SDS). Nació a las 39+3 semanas de edad gestacional con un peso de 2460 g (-2,06 SDS); talla 46 cm (-2,16 SDS); perímetro cefálico 32 cm (-2,59 SDS). Otros síntomas presentes son hiporexia habitual y retraso del lenguaje. A la exploración física se objetiva: talla de 90.9 cm (-2,97 SDS); peso 10.6 kg (-2,61 SDS); IMC 12,8 (-1,82 SDS); índice de Waterlow 77,9% y velocidad de crecimiento de 3,9 cm/a (-3,08 SDS). Se solicita cariotipo que resulta 46XX, normal y estudio analítico completo que revela función tiroidea normal, anticuerpos antitransglutaminasa negativos e IGF1 de 304 ng/ml (>2 SDS para sexo y edad). La edad ósea era dos años inferior a la edad cronológica. Dada la talla baja llamativa con elevación de la IGF1, se solicita estudio del gen IGF1R que objetiva una variante en heterocigosis (c.118C>T; p.(Arg40Cys)) no descrita con anterioridad en las bases de datos. Se realiza estudio genético a la

madre que resulta normal. El estudio del padre, también con talla baja en la actualidad, objetiva la misma variante en heterocigosis que la paciente, confirmando la probable patogenicidad de dicha alteración. Se inició tratamiento con hormona de crecimiento a 0,037 mg/kg/día pero sin mejoría de la talla tras un año de tratamiento, en el momento actual.

Conclusiones

La variante c118C>T en el gen IGF1R en heterocigosis puede estar relacionada con talla baja secundaria a resistencia a la IGF1, con alteración prenatal del crecimiento sin *catch-up* posterior. En nuestro caso, la paciente no ha tenido respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento a dosis habituales. La resistencia a IGF1 debe sospecharse ante pacientes con talla baja y niveles elevados de IGF1 en sangre. Es fundamental el estudio genético del gen IGF1R en el caso índice y en los progenitores para poder interpretar la patogenicidad de las alteraciones encontradas.

P2/d2d3-043 Crecimiento

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO BIOSIMILAR EN LOS PACIENTES PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL: ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN CON OTROS DISEÑOS DIFERENTES AL SEGUIMIENTO PROSPECTIVO

Rivero Martín, M.J.⁽¹⁾, Alcázar Villar, M.J.⁽¹⁾, Montes Bentura, D.⁽¹⁾, García Rastrilla, R.⁽¹⁾, Ontañón Nasarre, A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid. ⁽²⁾ Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid.

Objetivos

Los pacientes con antecedentes de PEG constituyen el grupo más numeroso de las indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento (HC). Tienen características especiales que pueden condicionar la eficacia y los efectos secundarios.

Tras 12 años de uso de HC biosimilar (HCB) se empiezan a tener los primeros resultados de talla final en la práctica clínica. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de HCB en pacientes con talla baja y antecedentes de PEG; evaluar la talla final y los efectos secundarios, así como la suspensión de tratamiento por otro motivo.

Material y métodos

Estudio retrospectivo longitudinal de niños PEG tratados con HCB de manera continuada al menos durante 2 años; desde abril-2008 a septiembre-2018. La eficacia se evalúa en función de la ganancia de talla en desviaciones estándar. Los criterios de

inclusión son los indicados por el Comité Asesor para la Utilización Terapéutica de la Hormona del Crecimiento y Sustancias Relacionadas.

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar. Los valores de las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se comparan mediante la prueba "t" de Student para muestras independientes y las variables cualitativas mediante la prueba de la "chi-cuadrado". Se categorizan dos grupos en función del inicio de HCB: < 5 años y > 5 años. Se fija el nivel de significación estadística en una $p < 0,05$. Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS®15.

El estudio ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación y clasificado por la AEMPS como estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo cumpliendo la normativa vigente de la Ley de protección de datos.

Resultados

Se incluyeron 26 pacientes (69% mujeres). EG: 36,8 semanas (DE:3,3). LRN: 42,5 cm (DE:3,9); PRN: 2089,6 gr (DE:631,6). La edad media de inicio fue 6,5 años (DE:2,2), mediana 5,64 (3,8-10,9). Dosis de inicio media 0,034 mg/kg/d (DE:0,004). La talla diana (TD) media 159,3 cm (DE:8,7), SDS TD: -1,4 (DE:0,8). SDS talla al inicio del tratamiento: -3,3 (DE:0,5). SDS talla 2 años: -2,2 (DE:0,6). SDS talla 5 años: -1,7 (DE:0,6). Ganancia de talla de 1,1 SDS (DE: 0,4) y 1,5 (0,5) a los 2 años y 5 años de tratamiento respectivamente. 5 pacientes suspendieron el tratamiento por llegar a talla final. En estos, la ganancia de talla SDS fue de 1,3 (DE:0,6) y la diferencia final con su talla diana de 0,52 (DE:0,5). A los 2 años de tratamiento, las SDS de talla eran de -2,1 y -2,4 en el grupo que inició el tratamiento después y antes de los 5 años respectivamente (p no significativa).

El coeficiente de correlación de Pearson entre la edad de inicio y la ganancia de talla a los 2 años de tratamiento modificado por talla diana fue de -0,438 ($p < 0,05$) y a los 5 años de -0,671 ($p < 0,01$). No ha habido efectos secundarios que hayan precisado retirar el tratamiento. 3 pacientes suspendieron el tratamiento por propia decisión.

Conclusiones

La ganancia media de talla a los 2 años de tratamiento es de 1,1 DE y a los 5 años de 1,5 DE acorde con datos de tratamiento con HC no biosimilar. Hay una correlación inversa entre la edad de inicio y la respuesta al tratamiento. El tratamiento con GH es seguro.

P2/d2d3-044 Crecimiento

PACIENTE CON TALLA BAJA SEVERA POR DÉFICIT AISLADO DE GH TIPO IA: TRATAMIENTO CON RIGF1 DURANTE 5 AÑOS

Latorre Martínez, E.⁽¹⁾, Porcar Cardona, I.⁽²⁾, Feliu Rovira, A.⁽¹⁾, Escribano Subías, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Reus, Reus. ⁽²⁾ Centro de Salud La Pobla de Vallbona, La Pobla de Vallbona.

Introducción

El déficit aislado de GH (DAGH) puede ser de causa genética, orgánica o idopática. Hay cuatro tipos de DAGH de origen genético: IA, IB, II y III. El DAGH tipo IA es el más grave debido a la ausencia total de GH endógena. El defecto molecular característico es la delección en homocigosis del gen GH1 (cromosoma 17q22-24) y en ocasiones se asocia a la presencia de anticuerpos anti-GH al inicio del tratamiento.

Descripción del caso

Paciente de 5 años y 1 mes, procedente de Pakistán, sin datos antropométricos previos (refieren nacimiento a término, peso y talla desconocidos). Padres consanguíneos sanos (talla padre 168 cm, talla madre 158 cm), 3 hermanos con talla normal. En la primera visita se objetiva talla 74,2 cm (-8,93 DE) y peso 9 kg (-4,48 DE). Edad ósea 2 años y 6 meses. Exploración: proporciones segmentarias normales, obesidad troncular, cara pequeña y frente amplia, micropene, criptorquidia bilateral y voz aguda. Cariotipo: 46XY. IGF1: 41,3 ng/ml (-1 DE). Test GH basal 0,24 ng/ml, pico 0,28 ng/ml. Resto de estudio hormonal normal. Ecografía testicular: testes en canal 1,5cm. RMN cerebral: Silla turca parcialmente vacía, con hipoplasia de adenohipófisis. Se inicia tratamiento con GH (0,04 mg/kg/día) con buena respuesta inicial durante los primeros 6 meses: VC 7,74 cm/año, IGF1 185 ng/dl (+1,15DE). Posteriormente se observa mala respuesta con disminución de VC (4cm/año) e IGF1 indetectable (basal y tras test de generación IGF1). En estudio genético se observa ausencia del gen GH1 en homocigosis y tras la mala respuesta a GH observada a los 6 meses del inicio, se realiza estudio de anticuerpos anti-GH, que es positivo mediante técnica RPA en dilución 1:10000. El diagnóstico final es DAGH tipo IA con formación de anticuerpos anti-GH, por lo que se suspende tratamiento con GH y se inicia tratamiento con rIGF1 (40 mcg/kg/día en aumento progresivo hasta 120 mcg/kg/día). Previamente se realizan estudios complementarios (ECG, Ecocardiografía, Ecografía abdominal, Fondo de ojo, Audiometría) que son normales, excepto la Ecografía carotídea donde se observa rigidez arterial sistémica aumentada (p75) sin placas de aterosclerosis. Al iniciar tratamiento con rIGF1 se realizan controles de glicemia que son normales. En los primeros 6 meses de tratamiento,

se observa buena respuesta con VC 7,05 cm/año, aunque IGF1 17,82 ng/ml (-2,04 DE). Durante los siguientes años se continúa tratamiento con rIGF1 presentando buena evolución de la talla, objetivando actualmente a los 12 años y 2 meses, tras 5 años de tratamiento con rIGF1, una talla de 118,6 cm (-4,88 DE), con VC 6,87cm/año e IGF1 83,2 ng/ml (-1,39 DE). Durante el seguimiento del paciente, no se objetivan efectos secundarios asociados al tratamiento, excepto un aumento significativo de peso y del IMC, sobre todo durante los 3 primeros años de tratamiento.

Conclusiones

El tratamiento con IGF-1 recombinante durante 5 años, ha demostrado buenos resultados en nuestro paciente con déficit de GH tipo IA, sin observarse reacciones adversas graves. Durante el seguimiento del paciente, en tratamiento inicial con GH (6 meses) y posteriormente rIGF1, se ha objetivado una mejora de la talla de +4,05 DE, pasando de una talla inicial a los 5 años de -8,93 DE a una talla actual a los 12 años y 2 meses de -4,88 DE.

P2/d2d3-045 Crecimiento

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE NOONAN

Carcavilla Urquí, A.⁽¹⁾, Salamanca Fresno, L.⁽¹⁾, Itza Martín, N.⁽¹⁾, Guerrero Fernández, J.⁽¹⁾, Ezquieta Zubizaray, B.⁽²⁾, González Casado, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Biología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción y objetivos

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en pacientes con síndrome de Noonan (SN) sigue siendo un tema de controversia. La mayoría de las series publicadas proceden de estudios post-comercialización sin control y sin caracterización genotípica. Presentamos la respuesta al tratamiento con GH de 11 pacientes con SN con confirmación genética.

Pacientes y métodos

Se recogieron datos de pacientes con SN que habían recibido tratamiento con GH registrando datos demográficos, genotipo, características antropométricas, radiológicas y bioquímicas antes del tratamiento, así como tras 1, 2, 3 y 4 años de tratamiento, y hasta talla adulta en quienes la alcanzaron. Para la comparación de medias se utilizó el test de Wilcoxon para muestras pareadas.

Resultados

Se recogieron datos de 11 pacientes (4 mujeres), y su seguimiento anual durante 1 (n=11), 2 (n=10),

3 (n=6), y 4 años (n=5), y datos de talla adulta o casi talla adulta en 3. Todos los pacientes tenían mutación confirmada en *PTPN11*, salvo uno que la tenía en *BRAF*.

Se diagnosticó déficit de GH con hipoplasia hipofisaria en dos pacientes. En el resto las indicaciones fueron pequeño para la edad gestacional (n=1), uso fuera de ficha técnica (n=1) y tratamiento privado (n=7). La mediana de edad de inicio de tratamiento fue 6,13 años (rango intercuartílico [RIQ] 4,16), todos los pacientes tenían Tanner I. La media (intervalo de confianza al 95%) de la talla en DE (talla-DE) se incrementó de -3,50 DE (-4,44, -2,57) antes del tratamiento a -2,69 (-3,83, -1,55) (p<0,05) al final del primer año. Las tallas-DE al final del segundo, tercer y cuarto año fueron -2,77 (-3,81, -1,63) (p<0,05); -2,39 (-3,71, -1,06) y -1,95 DE (-3,03, -0,87) (sin significación estadística) respectivamente.

La velocidad de crecimiento en DE cambió de -1,61 (-2,78, -0,44) a 1,64 DE (0,18, 3,10) (p<0,05) al final del primer año de tratamiento, y subsiguientemente fue de 0,17 (-1,96, 2,29); -0,04 (-2,23, 2,16) y 0 DE (-4, 3,99) (todas ellas sin significación estadística). La IGF1 en DE se incrementó de -2 (-1,29, -2,71) a -0,53 DE (-1,51, 0,46) (p<0,05) al final del primer año, y continuó ascendiendo a 0,06 (-0,68, 0,81); 0,267 (-0,72, 0,85) y 0,12 DE (-0,82, 1,07) (estas sin significación estadística) en los años subsiguientes.

La edad ósea pasó de tener un retraso de -1,63 años (-2,51, 0,01) a -1,25 (-2,71, 0,21) tras un año de tratamiento, y continuó aproximándose sin adelantarse posteriormente hasta un máximo de -0,70 años (-2,10, 0,70) al final del tercer año de tratamiento. Frente a una mediana de talla-DE pre-tratamiento de -3,14 DE (RIQ 1,29, n=11) los pacientes tenían una mediana de talla adulta o de PTA al final del tratamiento de -2,06 DE (RIQ 1,39, n=9).

El tratamiento se suspendió en dos pacientes por falta de eficacia. No se notificaron efectos adversos atribuibles a la GH durante el tiempo de seguimiento.

Conclusiones

En nuestro grupo de pacientes con SN el tratamiento con GH aumentó la velocidad de crecimiento y mejoró la talla de forma considerable en el primer año de tratamiento, con una disminución progresiva de la eficacia en los años subsiguientes. A pesar de tratarse de un grupo homogéneo por mutaciones en *PTPN11* se observó un incremento de la IGF1 y una disminución del retraso madurativo durante el tratamiento. No se documentaron efectos adversos importantes durante el tiempo de seguimiento.

P2/d2d3-046 Crecimiento**SÍNDROME DE TURNER Y HORMONA DE CRECIMIENTO. DATOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Martínez Mesones, L.⁽¹⁾, Ariza Jiménez, A.B.⁽¹⁾, Jiménez Villalta, M.T.⁽¹⁾, De La Cámara Moraño, C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción y objetivos

Describir el efecto sobre la talla de las pacientes con síndrome de Turner tras la administración de Hormona de Crecimiento. Material y método Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, donde se incluyeron todas las pacientes diagnosticadas de Síndrome de Turner de un hospital de tercer nivel. Se analizaron si recibieron o no tratamiento con Hormona de Crecimiento, edad y talla de inicio de tratamiento y el efecto sobre la talla que se presentaron al año, a los dos años de tratamiento y sobre la talla adulta final. Los datos de estas variables fueron obtenidos de las historias clínicas realizadas a los pacientes y de la base de datos del Comité Asesor en Patología del Crecimiento y utilización terapéutica de Hormona de Crecimiento. Los datos se almacenaron y analizaron mediante el programa estadístico SPSS 19.0.

Resultados

Existen 27 pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner en nuestro hospital. De ellas, el 21 (80,76%) han recibido tratamiento con Hormona de Crecimiento. De las 6 restantes: 4 son de diagnóstico relativamente reciente y las otras dos fueron hallazgos casuales ya con edad avanzada (12 y 14 años respectivamente) con buena proyección de talla. La edad media al diagnóstico fue de años $8,61 \pm 1,06$ años, siendo la talla media al inicio del tratamiento de $114,82 \pm 6,11$, con una DE media de $-3,1 \pm 0,26$. La media de la talla diana esperada para estas pacientes, era de $158,58 \pm 2,2$ y la media del pronóstico de talla adulta era de $144,54 \pm 2,33$ con una DE media de $-2,67 \pm 0,87$. Las niñas crecieron $8,85$ cm ($123,67 \pm 6,1$) durante el primer año de tratamiento, reduciéndose la DE a $2,45 \pm 0,29$. Durante el segundo año de tratamiento crecieron otros $6,67$ cm ($130,3 \pm 5,51$), con una DE media de $-1,91 \pm 0,56$. La media talla adulta final de estas niñas fue de $148,80 \pm 2,63$, con una DE media de $2,2 \pm 2,64$, lo que supone un incremento de $4,26$ cm respecto a la talla que hubieran presentado sin el tratamiento.

Conclusiones

El mayor efecto de GH se observa durante el primer año de tratamiento. La talla final mejora $4,26$ cm en las niñas Turner tratadas con GH. La edad media de inicio de tratamiento se sitúa en torno a los 8 años y medio; las guías actuales recomiendan iniciar el tratamiento de manera precoz.

P2/d2d3-047 Crecimiento**ALTERACIÓN DEL GEN SHOX EN PACIENTES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA Y ANTECEDENTE DE TALLA BAJA FAMILIAR**

Llorente Ruiz, C.⁽¹⁾, Sevilla Ramos, P.⁽¹⁾, López Andrés, N.⁽¹⁾, Olalla Nadal, F.⁽¹⁾, Montes Martín, L.⁽¹⁾, Miras Aguilar, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

Objetivo

Conocer la prevalencia de alteraciones del gen *SHOX* en pacientes con talla baja en consulta de endocrinología pediátrica de un hospital secundario, con antecedentes de talla baja familiar y/o características clínicas típicas. Describir las características de pacientes con alteraciones del gen *SHOX*.

Material y Métodos

Estudio observacional retrospectivo, entre el 01/01/2014 y el 31/12/2018, de pacientes valorados en consulta de endocrinología pediátrica de un hospital secundario por talla baja aislada con estudio normal (incluido analítica general, estudio de factores de crecimiento, función tiroidea, despistaje de enfermedad celiaca, radiografía de muñeca y cariotipo), antecedentes de talla baja -2 DE en al menos uno de sus progenitores y/o características clínicas típicas (paladar ojival, cubito valgo, ratio talla/talla sentada, ratio braza/talla, escala Rappold, deformidad de Madelung, acortamiento del cuarto metacarpo, y aspecto musculado). Se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, talla en DE (según estudios de crecimiento españoles de 2010), relación braza/ talla, relación talla sentado/talla, escala Rappold, presencia de deformidad de Madelung y otras alteraciones fenotípicas o radiológicas típicas en los pacientes o sus progenitores, así como la talla y proporciones corporales.

Resultados

En nuestra revisión, se incluyen un total de 20 pacientes, la edad media cuando se realizó el estudio fue de 10,2 años, la relación sexo mujer/varón fue 1/1, con una media de DE para la talla de $-2,9$. De los pacientes estudiados, presentaban características fenotípicas clásicas o alteración de las proporciones corporales el 60% y tallas bajas familiares el 50%, siendo el porcentaje de pacientes con ambas características de un 35%. Encontramos 3 pacientes de los 20 estudiados con alteraciones del gen *SHOX*, lo que supone un 15% de nuestra población, el estudio en los familiares de primer grado permitió el diagnóstico en 2 hermanos de los casos índices, siendo la relación sexo mujer/varón de 2/3. De los cuales presentaban alguna característica fenotípica clásica al diagnóstico, 2 de los 5. En el primer paciente se objetivó paladar ojival y cu-

bitus valgo y en el segundo acortamiento del cuarto metacarpo y aspecto musculado (escala de Rippold de 9). Todos ellos tenían antecedente de talla baja familiar con al menos uno de los progenitores con talla por debajo de -2 DE. Tres pacientes se vieron beneficiados del tratamiento con hormona del crecimiento, uno rechazó el tratamiento y otro (hermano de un caso índice) hasta el momento, con 6 años no cumple criterios.

Conclusiones

La TBI es un diagnóstico frecuente al que se llega tras excluir otras causas de talla baja, entre las que deben incluirse las mutaciones en *SHOX*. 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. En nuestro estudio la prevalencia de alteración del gen *SHOX* en pacientes con TBI es del 15%, similar a lo descrito en la literatura. Sería conveniente valorar la realización de estudio de gen *SHOX* en pacientes con talla baja aislada con antecedentes de talla baja familiar ya que como se comprueba en nuestro estudio, no todos los pacientes presentarán las características fenotípicas clásicas. Solo un paciente presentaba escala de Rippold mayor de 7. El diagnóstico permite el tratamiento con hormona del crecimiento, si se cumplen criterios. Y el seguimiento estrecho de familiares de primer grado que en el futuro puedan beneficiarse del mismo.

P2/d2d3-048 Crecimiento

TALLA FINAL EN PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL CON INICIO TEMPRANO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE

Ríos Muñoz, A.⁽¹⁾, Malpique, R.⁽²⁾, Faus Pérez, A.⁽¹⁾, Ibáñez Toda, L.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Universidad de Barcelona, CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Objetivos

El paciente pequeño para la edad gestacional (PEG) sin recuperación de talla postnatal, es indicación autorizada de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (HCr) (EMA, 2003). El registro de datos español sobre tratamiento con HCr en niños PEG, evidenció un inicio relativamente tardío (7,2 ± 2,8 años), y una talla final de -1,4 ± 0,7 desviaciones estándar (DE), con una diferencia de -0,1 ± 1,0 DE respecto a la talla media parental (TMP) (1). En este estudio piloto, hemos determinado el efecto del inicio precoz del tratamiento con HCr (edad, 4,8 ± 1,2 años; duración, 10,0 ± 1,9 años) sobre la talla final en pacientes PEG.

Material y método

Estudio prospectivo en 25 pacientes (edad, 19,8 ± 3,3 años; 40% mujeres) seguidos en el Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, tratados con HCr y con talla final. Criterios de inclusión: peso y/o longitud al nacer ≤ -2,0 DE respecto a referencias específicas para la población (2); talla al inicio del tratamiento ≤ -2,5 DE y ≤ -1,0 DE respecto a la TMP. Variables: talla, velocidad de crecimiento (VC) antes y durante el tratamiento, dosis de HCr; edad de inicio de la pubertad y menarquia; talla final (VC < 1 cm/año). Los resultados se expresan como promedio ± DE. Análisis estadístico: programa SPSS versión 23,0. Cambios longitudinales en las variables cuantitativas entre grupos: modelo lineal general de medidas repetidas. P < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Al nacer, peso: -2,3 ± 1,3 DE; longitud: -3,3 ± 2,0 DE; edad gestacional: 38,1 ± 2,9 semanas. TMP: -1,1 ± 0,6 DE. Al inicio del tratamiento, talla: -3,0 ± 0,5 DE; talla ajustada a la TMP: -1,9 ± 0,8 DE; VC: -1,6 ± 1,0 DE; dosis de HCr: 55 ± 10 µg/kg/día. Primer año de tratamiento, talla: -1,6 ± 0,7 DE; VC: 5,4 ± 2,3 DE. Segundo año de tratamiento, talla: -1,1 ± 1,1 DE; VC: 2,2 ± 2,2 DE. La edad de finalización del tratamiento fue 14,8 ± 1,4 años (mujeres: 14,0 ± 0,7 años, varones: 15,2 ± 1,5 años). El desarrollo puberal en niñas (B2) se inició a los 11,0 ± 1,1 años, y la menarquia se produjo a los 13,3 ± 1,2 años; la pubertad en niños (volumen testicular ≥ 4 mL) empezó a los 11,9 ± 0,5 años. La talla final, alcanzada en el total de la muestra, se situó en -1,2 ± 0,8 DE (mujeres, -1,2 ± 0,6 DE; varones, -1,2 ± 1 DE). La talla final fue -0,1 ± 0,8 DE respecto a TMP. El 40% superó la TMP en 0,7 ± 0,5 DE. La diferencia entre talla final y TMP no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones

Los PEG que reciben tratamiento temprano con HCr presentan una talla final similar a la TMP. En nuestra muestra reducida de pacientes, la talla final alcanzada no difiere de la reportada en PEG con inicio tardío del tratamiento con HCr.

P2/d2d3-049 Crecimiento

PERFIL ENDOCRINO-METABÓLICO Y MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS JÓVENES CON ANTECEDENTE DE PEG E INICIO TEMPRANO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Faus Pérez, A.⁽¹⁾, Díaz Silva, M.⁽²⁾, Ríos Muñoz, A.⁽¹⁾, Ibáñez Toda, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁽²⁾ Investigación Fundación HSJD, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Objetivos

Los individuos nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) que realizan *catch-up* espontáneo postnatal rápido y marcado, presentan más adiposidad central, y mayor riesgo de padecer síndrome metabólico y alteraciones cardiovasculares. Sin embargo, no está bien esclarecido si esta secuencia ocurre en los PEG sin crecimiento recuperador (aproximadamente el 10% de esta población), después de recibir tratamiento prolongado con hormona de crecimiento recombinante (HCr). Con este objetivo, hemos determinado el perfil endocrino-metabólico, la composición corporal, y marcadores de riesgo cardiovascular, en una cohorte de adultos jóvenes (edad $22 \pm 1,8$ años) con antecedente de PEG tratados con HCr desde edad temprana ($4,9 \pm 1,4$ años, duración del tratamiento: $9,2 \pm 1,5$ años).

Método

Estudio prospectivo, longitudinal de 19 pacientes (6 mujeres/13 varones). Criterios de inclusión: peso y/o longitud al nacer $\leq -2,0$ DE; talla al inicio del tratamiento $\leq -2,5$ DE y ≤ -1 DE de la talla diana; talla final alcanzada (velocidad de crecimiento < 1 cm/año). Exámenes: antropometría [índice de masa corporal (IMC); índice cintura/cadera]; tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD); perfil endocrino-metabólico (glucosa, insulina, HbA1c, lípidos, PCR ultrasensible); composición corporal por bioimpedanciometría (Tanita MC780MA); grosor de la íntima media carotídea (cIMT), grasa visceral, grasa subcutánea y grasa preperitoneal (ecografía). Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS. La significación estadística fue $P < 0,05$.

Resultados

Al nacimiento, peso: $-2,3 \pm 1,3$ DE; longitud: $-3,0 \pm 1,7$ DE; edad gestacional: 38 ± 2 semanas. En edad adulta, el IMC fue de $-0,6 \pm 0,9$ DE; 2 pacientes presentaban sobrepeso grado II ($27-29,9 \text{ kg/m}^2$)⁽¹⁾. Trece pacientes (68%) presentaron hipertensión, con cifras de TAS >130 mmHg y/o TAD >80 mmHg⁽²⁾. Nueve pacientes (47%) presentaron dislipemia, con cifras de LDL >100 mg/dL; dos de ellos tuvieron además niveles bajos HDL (<40 mg/dl). La cIMT promedio fue de $0,34$ mm (rango, $0,34-0,51$), sólo dos pacientes presentaron cifras $>p90$ para la edad o sexo⁽³⁾. El peso al nacer se correlacionó inversamente con la TAS y TAD ($r=-0,652$; $r=0,03$; $r=-0,573$; $p=0,02$, respectivamente); con los niveles de triglicéridos ($r=-0,538$; $p=0,02$), con la cIMT ($r=0,587$; $p=0,02$), y con la grasa preperitoneal ($r=-0,734$; $p=0,002$). El cambio del IMC desde el nacimiento a la edad adulta se correlacionó positivamente con las cifras de triglicéridos ($r=0,640$; $p=0,006$), y con la grasa corporal total ($r=0,539$; $p=0,02$). Ninguna de las variables de estudio se vio afectada por el tabaquismo (45,5% pacientes fumadores), ni por la edad gestacional (21% pacientes prematuros).

Conclusiones

La mayor restricción del peso al nacimiento y el mayor incremento de IMC desde el nacimiento hasta la edad adulta son factores determinantes de mayor riesgo cardiovascular en adultos jóvenes con antecedente de PEG y sin recuperación postnatal tratados con rhGH. 1) Lecube A et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017. Mar; 64 Suppl 1:15-22. 2) Whelton P.K. et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. American College of Cardiology. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):e33. 3) Engelen L et al. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(30):2368-80.

P2/d2d3-050 Crecimiento

LAS ENFERMEDADES RARAS COMO CAUSA DE TALLA BAJA SEVERA: DESCRIPCIÓN DE UNA COHORTE DE PACIENTES

Prieto Matos, P.⁽¹⁾, Juanes, M.⁽²⁾, Martín Hernández, D.⁽³⁾, Martín Alonso, M.⁽¹⁾, González Verdugo, M.R.⁽⁴⁾, Marcos Vadillo, E.⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. Unidad de Enfermedades Raras, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. ⁽²⁾ Universidad de Salamanca, Salamanca. ⁽³⁾ Servicio de Radiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. ⁽⁴⁾ Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. ⁽⁵⁾ Genética Molecular. Unidad de Enfermedades Raras, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca.

Introducción

Las enfermedades raras (ERs) son aquellas con una prevalencia inferior a 1/2000. De forma general en la talla baja (TB) el 60-80% es catalogada de talla baja idiopática (TBI). En la TB severa (TBS), inferior a -3 desviaciones estándar (DE), se espera un incremento de causas debidas a ERs y una disminución de la TBI.

Objetivos

Conocer el porcentaje de la TBS que es debido a ERs, clasificar estas TB según la Clasificación Internacional de Diagnósticos Endocrinológicos Pediátricos (ICPED) así como su evolución.

Pacientes y métodos

Revisión de historias de pacientes (años 2010-2018) con una talla inferior a -3DE, mayores de 4 años, valorados en una consulta de Endocrinología Pediátrica perteneciente a una de Unidad de Enfermedades Raras. Se clasifican todos los pacientes

según la ICPED (www.icped.org) en tres grupos, fallo primario del crecimiento (FPC), fallo secundario del crecimiento (FSC) y TBI. Ésta última incluye la TB familiar (TBF) y no familiar (TBNF) combinado con un posible retraso puberal. Se define "TBI verdadera" como la TBNF sin retraso puberal. Los datos de prevalencia de las enfermedades raras se obtienen de Orphanet. Se realiza estudio con SPSS 22.0 (significación <0,05).

Resultados

Se recogen 154 pacientes (50,6% varones), con una talla más baja en el seguimiento de $-3,6 \pm 0,6$ DE que coincide con una edad de $8,5 \pm 4,7$ años. El 41,6% corresponden a FPC, el 20,8% son FSC y el 37,6% son TBI. Dentro de los FPC se incluyen síndromes definidos (48,4%), Displasias óseas (28,2%) y PEG (23,4%). Los FSC son deficiencias de GH e IGF1 (78,2%), alteraciones en otros órganos (15,6%), alteración metabólica (3,1%) y malnutrición (3,1%). La TBI se divide en un 60,3% la TBF y un 39,7% la TBNF. Presentan una "TBI verdadera" 19 pacientes (32,7% de la TBI y 12,3% de todos). Dentro de la TBS existen 41 diagnósticos distintos, los más frecuentes son "TBI verdadera" (19), TBF con retraso puberal (17), TBNF con retraso puberal (16) y déficit de hormona de crecimiento idiopático (16).

Hay 24 diagnósticos que solo tiene un paciente. El 55,8% de todas las TBS corresponden a ERs; el 84,4% de los FPC y el 100% de los FSC son ERs. Excluyendo aquellos pacientes con diagnósticos no claros (TBI verdadera, PEG idiopático, PEG sindrómico y displasia ósea no específica) quedan 110 pacientes de los cuales el 64,5% padecen una enfermedad rara (100% de los FPC y de los FSC). El incremento de la talla entre la talla más baja del seguimiento y la última medición es $0,7 \pm 0,7$ DE.

Los pacientes a los que se les puede administrar algún tipo de tratamiento (32,5% del total) tienen un incremento mayor de talla respecto a los que no se les trata ($1,2 \pm 0,8$ DE vs $0,5 \pm 0,5$ DE; $p < 0,001$). Comparando la talla más baja del FPC ($-3,9 \pm 0,7$ DE), del FSC ($-3,7 \pm 0,5$ DE) y de la TBI ($-3,2 \pm 0,3$ DE) se demuestran diferencias significativas ($p < 0,001$). En lo referente a la última medición se demuestran diferencias significativas ($p = 0,03$) con una talla de los FPC de $-3,2 \pm 1,0$ DE, de los FSC $-2,7 \pm 1,1$ DE y de la TBI $-2,7 \pm 0,6$ DE.

Conclusiones

En las TBS se describen un 41,6-62,2% de ERs, siendo frecuente que la etiología del FPC y FSC sean ERs. Se describe un menor porcentaje de TBI en la TBS respecto a la TB general. La TB por un FPC es más severa y con peor evolución que otras etiologías.

P2/d2d3-051 Crecimiento

COMPARACIÓN DE RESULTADOS ESTUDIO ECOS GLOBAL Y ESTUDIO ECOS ESPAÑA. MONITORIZACIÓN DE LA ADHERENCIA CON DISPOSITIVO ELECTRÓNICO EASYPODTM CONNECT

Rodríguez Sánchez, A.⁽¹⁾, Rodríguez Arnao, M.D.⁽¹⁾, Díez López, I.⁽²⁾, Ramírez Fernández, J.⁽³⁾, Villalobos Navarro, T.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Hospital Universitario Araba, Vitoria. ⁽³⁾ Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid. ⁽⁴⁾ Departamento Médico, Merck España, Madrid.

Objetivos

Una de las causas de falta de eficacia en el tratamiento con r-hGH es la no-adherencia del paciente. Con el fin de evitar el no cumplimiento, los dispositivos electrónicos permiten administrar y monitorizar el tratamiento, asegurando una medida precisa y objetiva de la adherencia. En esta línea, el único auto inyector de r-hGH electrónico, EasypodTM, ha sido específicamente diseñado para facilitar su uso al paciente. Además, es una herramienta de *e-health* para el profesional sanitario, proporcionando veracidad a los datos de adherencia obtenidos, ya que recoge el número de dosis administradas permitiendo una estimación exacta de la adherencia. El estudio global ECOS (*EasypodTM connect observational study*) fue específicamente diseñado para cuantificar la adherencia de pacientes en tratamiento con r-hGH a través de EasypodTM, y medir el impacto de esta en los resultados clínicos obtenidos. El objetivo del Póster es comparar los resultados obtenidos entre el estudio ECOS global y el estudio ECOS España.

Material y métodos

El estudio ECOS fue un estudio abierto, observacional, longitudinal, llevado a cabo en 24 países (entre los que se encuentra España) entre 2010 y 2016, en pacientes pediátricos en tratamiento con r-hGH (Saizen[®]) e EasypodTM. El objetivo principal fue la tasa de adherencia al tratamiento durante 5 años a través de Easypod connect. A diferencia del estudio global en el que toda la información fue recogida electrónicamente, en el estudio español toda la información recogida por los investigadores fue recogida a mano, en formularios impresos, y esta diferencia es la que hizo que sus resultados fueran publicados por separado.

Resultados

En el estudio ECOS Global se incluyeron 1190 pacientes (75% DHG, 17% PEG, 7% ST, 1% Otros), entre los que se obtuvo una tasa de adherencia media al tratamiento de 89,3% (93,4% en DHG y 95,0% en PEG): 95,1% a 6 meses; 93,7% en el

1er año; 89,7% en el 2º año; 87,2% en el 3er año y 75,5% en el 4º año. En cuanto a la correlación entre tasa de adherencia y crecimiento después de 1 año de tratamiento con GH: cambio en altura: 0,11 ($P<0,001$); cambio en altura SDS: 0,13 ($P<0,001$); HV: 0,14 ($P<0,001$); HV SDS: 0,08 ($P=0,013$). resultados de un subanálisis del estudio global que relacionan adherencia y *catch-up*, en un subgrupo de pacientes con DGH, tras 2 años de tratamiento con GH, demostraron que las asociaciones más fuertes se encontraban en el segundo año entre alta tasa de adherencia ($\geq 91\%$) e IoR (+0,62). En cuanto a los resultados obtenidos en el ECOS España, se incluyeron 238 pacientes (61% DHG, 36% PEG, 3% ST), entre los que se obtuvo una tasa de adherencia media al tratamiento de 94,5% (95,2% en DHG y 93,0% en PEG): 97,5% a 6 meses; 95,3% en el 1er año; 93,7% en el 2º año; 94,4% en el 3er año y 95,5% en el 4º año. En cuanto a la correlación entre tasa de adherencia y crecimiento después de 1 año de tratamiento con GH: cambio en altura: 0,170 ($P=0,010$); cambio en altura SDS: 0,161 ($P=0,015$); HV: 0,206 ($P=0,002$); HV SDS: 0,168 ($P=0,011$). Conclusión: Los resultados españoles y globales del estudio ECOS demostraron una asociación estadísticamente significativa entre la adherencia y los resultados clínicos en crecimiento, demostrando el valor de Easypod™ para monitorizar la adherencia y obtener mejores resultados en salud.

P2/d2d3-052 Crecimiento

PRIMERA EXPERIENCIA CON OXANDROLONA EN UN NIÑO GRAN QUEMADO EN NUESTRO HOSPITAL

Martín Talavera, M.⁽¹⁾, Jiménez Cabeza, S.⁽¹⁾, Álvarez Del Vayo, C.⁽²⁾, Gacto, P.⁽³⁾, Gómez Gila, A.L.⁽⁴⁾, García García, E.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* ⁽²⁾ *Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* ⁽³⁾ *Cirugía Plástica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* ⁽⁴⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

Introducción

A instancia del Servicio de Cirugía Plástica, nuestro centro ha iniciado un protocolo de uso de oxandrolona en grandes quemados incluyendo a los niños, con objeto de favorecer el anabolismo tanto durante la fase aguda hospitalaria como tras el alta. En el caso de los niños y adolescentes su objetivo sería evitar el retraso de crecimiento, la falta de ganancia de peso y la osteopenia que sufren estos pacientes.

Caso presentado

Niño de 9 años sin antecedentes familiares ni personales de interés que sufre quemaduras en el 60% de su superficie corporal en un incendio en el

que fallecen sus padres y hermana. Tras 4 meses de hospitalización en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y grandes quemados se remite a nuestra consulta para tratamiento con oxandrolona, que inició a los 5 meses del accidente, cuando se obtuvo la medicación, y se mantuvo durante 12 meses. Al inicio del tratamiento los datos antropométricos eran peso 31 kg, talla 137,3 cm (percentil 48), índice de masa corporal 16,4 kg/m² (percentil 27), perímetro braquial 17 cm y la densidad mineral ósea en el cuello femoral -2,4 desviaciones estándar. La dosis inicial de oxandrolona fue de 5 mg/día, pero al presentar una velocidad de crecimiento de 9,6 cm/año en la primera revisión, se fue disminuyendo con objeto de evitar el hipercrecimiento. Al final del tratamiento la antropometría era peso 41 kg, talla 142,4 cm (percentil 50), índice de masa corporal 20,2 kg/m² (percentil 66), perímetro braquial 21 cm y la densidad mineral ósea en el cuello femoral -1,4 desviaciones estándar. Durante el año de tratamiento el niño ha permanecido prepuberal, sin aparición de signos de virilización ni ginecomastia y sin alteraciones analíticas ni en la ecografía hepática.

Comentarios

La oxandrolona permite crecimiento, ganancia ponderal y adquisición de masa ósea adecuados en el niño gran quemado tras el alta hospitalaria, siendo bien tolerada. Con la dosis inicial, recomendada en la bibliografía, ha habido hipercrecimiento, por lo que planteamos que la dosis debe individualizarse.

Introducción

A instancia del Servicio de Cirugía Plástica, nuestro centro ha iniciado un protocolo de uso de oxandrolona en grandes quemados incluyendo a los niños, con objeto de favorecer el anabolismo tanto durante la fase aguda hospitalaria como tras el alta. En el caso de los niños y adolescentes su objetivo sería evitar el retraso de crecimiento, la falta de ganancia de peso y la osteopenia que sufren estos pacientes.

Caso presentado

Niño de 9 años sin antecedentes familiares ni personales de interés que sufre quemaduras en el 60% de su superficie corporal en un incendio en el que fallecen sus padres y hermana. Tras 4 meses de hospitalización en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y grandes quemados se remite a nuestra consulta para tratamiento con oxandrolona, que inició a los 5 meses del accidente, cuando se obtuvo la medicación, y se mantuvo durante 12 meses. Al inicio del tratamiento los datos antropométricos eran peso 31 kg, talla 137,3 cm (percentil 48), índice de masa corporal 16,4 kg/m² (percentil 27), perímetro braquial 17 cm y la densidad mineral ósea en el cuello femoral -2,4 desviaciones estándar. La dosis inicial de

oxandrolona fue de 5 mg/día, pero al presentar una velocidad de crecimiento de 9,6 cm/año en la primera revisión, se fue disminuyendo con objeto de evitar el hipercrecimiento. Al final del tratamiento la antropometría era peso 41 kg, talla 142,4 cm (percentil 50), índice de masa corporal 20,2 kg/m² (percentil 66), perímetro braquial 21 cm y la densidad mineral ósea en el cuello femoral -1,4 desviaciones estándar. Durante el año de tratamiento el niño ha permanecido prepuberal, sin aparición de signos de virilización ni ginecomastia y sin alteraciones analíticas ni en la ecografía hepática.

Comentarios

La oxandrolona permite crecimiento, ganancia ponderal y adquisición de masa ósea adecuados en el niño gran quemado tras el alta hospitalaria, siendo bien tolerada. Con la dosis inicial, recomendada en la bibliografía, ha habido hipercrecimiento, por lo que planteamos que la dosis debe individualizarse.

P2/d2d3-053 Crecimiento

TERATOGENIA POR METIMAZOL. ¿QUEDAN NUEVAS ALTERACIONES ASOCIADAS POR DESCUBRIR?

Fernández Montesinos, A.⁽¹⁾, Moratalla Jareño, E.⁽¹⁾, León Cariñena, S.⁽¹⁾, De Mingo Alemany, C.⁽¹⁾, Herro García, A.⁽¹⁾, Moreno Macián, F.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción

El metimazol/carbimazol (MM/CM) es un fármaco antitiroideo ampliamente utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo. Se ha constatado su capacidad de atravesar la barrera placentaria y producir teratogenia, se han descrito múltiples malformaciones fetales. Presentamos el caso de una paciente que asocia alteraciones no descritas previamente como teratogenia por metimazol.

Descripción del caso / evolución

Mujer de 13 años en seguimiento desde los 6 años por talla baja. Asocia síndrome dismórfico no filiado, que podría estar en relación con la ingesta materna de metimazol durante la gestación. Su madre fue diagnosticada de hipertiroidismo en el primer mes de embarazo e inició tratamiento con metimazol. Se cambió metimazol por propiltiouracilo en el quinto mes de gestación. El embarazo fue adecuadamente controlado, con ecografías normales. Parto inducido en la semana 38 por oligoamnios. Apgar 9/10, peso al nacimiento 2560g (p7, -1,51 SDS), talla 47 cm (p9, -1,4 SDS). La paciente asocia los siguientes problemas desde el nacimiento: Hipertonía de miembros inferiores con limitación para la abducción de ambas caderas, con adecuada evolución mediante rehabilitación.

Hidrocefalia tetraventricular detectada a los 8 meses de edad. *Pterigum colli*, frente olímpica, ojos pequeños, microretrognatia, hipoplasia mandibular, hipoplasia del antehélix, mamilas hipoplásicas y separadas, áreas de hipocromía-hipermelanosis en tórax y abdomen, uñas frágiles. Valorada por dermatología, impresiona de displasia neuroectodérmica. Desarrollo psicomotor normal desde el nacimiento. No antecedentes familiares de casos similares. Estudios realizados con intención de descartar otras patologías: cariotipo 46 XX, estudio de síndrome de X frágil y microdelección 22q11 negativos. Cariotipo molecular mediante array genómico normal.

Consulta en endocrinología pediátrica a los 6 años, con talla de 109,2 cm (p 1,3, -2,2 SDS). Se aprecia enlentecimiento del crecimiento. Se solicitan por este motivo test funcionales de GH (hipoglucemia insulínica y clonidina) que no descartan déficit (GH máxima 1,37 y 3,73 ng/mL).

Edad ósea acorde a su edad cronológica. Se solicitó RMN cerebral en la que destacaba adenohipófisis de pequeño tamaño (2-3 mm de diámetro sagital) y neurohipófisis ectópica. A los 8 años inicia tratamiento con GH, observándose muy buena respuesta, con importante aumento de la velocidad de crecimiento (12 cm/año). En la última visita, con 13 años, la talla es de 158,6 cm (p51,99, +0,05 DS). Ha iniciado desarrollo puberal (FSH/LH 7,1/7,4 mU/l, estradiol 76 pg/ml), pero no presenta desarrollo mamario debido a agenesia de tejido mamario.

Conclusiones / Recomendaciones

El tratamiento con MM/CM está desaconsejado durante el primer trimestre de la gestación. El propiltiouracilo es el fármaco de primera elección en la gestación. Sin embargo, se recomienda el uso de MM/CM a partir del segundo trimestre puesto que el propiltiouracilo tiene riesgo de hepatitis tóxica fulminante y hepatitis neonatal.

Las malformaciones más frecuentemente descritas con la utilización de MM/CM en el embarazo son aplasia cutis, onfalocele, anomalías del conducto onfalomesentérico, atresia de coanas y atresia esofágica. Igual que ocurre en nuestro paciente, se han descrito casos que combinan varias malformaciones y también algunos que asocian rasgos dismórficos, y peso y talla en percentil menor de 3. No hemos encontrado casos descritos en la literatura de asociación de teratogenia por MM/CM y déficit de GH.

P2/d2d3-054 Hipotálamo / Hipófisis
HIPOTIROIDISMO CENTRAL Y MACROORQUIDISMO POR PÉRDIDA DE FUNCIÓN DEL GEN IGSF1

García Vázquez, J.⁽¹⁾, Martínez-Aedo Ollero, M.J.⁽²⁾, López-Siguero, J.P.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital de Mérida, Mérida. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción

El hipotiroidismo central es un trastorno producido por una insuficiente estimulación de una glándula tiroidea normofuncionante. Se trata de una condición rara y heterogénea producida por anomalías anatómicas o funcionales del hipotálamo, de la glándula pituitaria o ambas. Tradicionalmente se ha denominado el hipotiroidismo central como hipotiroidismo secundario de origen hipofisario o hipotiroidismo terciario de origen hipotalámico. Independientemente de la glándula afecta estos trastornos desembocan en una secreción disminuida de TSH, con hormonas tiroideas periféricas bajas. El hipotiroidismo central puede ser aislado o combinarse con otras deficiencias de hormonas hipofisarias, que rara vez son congénitas. En la actualidad se han descrito diversos genes cuya afectación provoca hipotiroidismo central por afectación hipotalámica (genes *TBL1X*, *PROK2*, *FGF8*, *FGFR1*, *CHD7*, *LEPR*) o de la hipófisis (genes *TSH β* , *TRHR*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *NFKB2*, *PROP1*, *POU1F1*). De reciente descubrimiento, la deficiencia de IGSF1 (*Immunoglobulin Superfamily Member 1*), es la causa genética más frecuente de hipotiroidismo central.

Caso clínico

Presentamos a un niño de 6 años y 9 meses en seguimiento por Neuropediatría por trastorno del neurodesarrollo que presenta además macroorquidismo y en estudio de *microarray* una alteración del gen IGSF 1. Se desconocen antecedentes familiares al ser adoptado y como antecedentes personales ha sido intervenido de hipopasidias, presenta hipermetropía y astigmatismo. En la exploración destaca una talla de 120,5 cm (p38), un peso de 33 kg (p96), facies con rasgos toscos, pelo rizado y grueso de implantación frontal baja, orejas evertidas. Ambos testes de 6 ml en bolsa, pene prepuberal, sin pubarquia ni axilarquia. Las manos y pies presentan falanges gruesas, siendo el resto de la exploración física anodina. Se le han realizado como pruebas complementarias previas una Resonancia Magnética Nuclear cerebral, un mapa óseo, estudio metabólico (mucopolisacáridos, aminoácidos en sangre y orina...) con resultado normal. El estudio de Hibridación Genómica Comparativa (CGH), realizado en *microarray* da como resultado la presencia de una delección en

Xq26, encontrándose afectado tres genes (*ENOX2*, *ARHGAP36* e *IGSF1*) y destacando que la pérdida en homocigosis del gen *IGSF1*. Debido al fenotipo y las posibles alteraciones endocrinológicas asociadas a su mutación genética se realiza estudio analítico que incluye gonadotrofinas en niveles pre-puberales (FSH: 0,28 mUI/mL, LH: 0,52 mUI/mL), así como testosterona (0,03 ng/mL) y prolactina (5,80 ng/mL) en rango de normalidad. Hormonas tiroideas: TSH 2,08 μ UI/mL (VN 0,20 - 5,00 μ UI/mL) y T4 libre de 10,3 pmol/L (11,0 - 22,0 pmol/L). Se inicia tratamiento con levotiroxina por hipotiroidismo central. La ecografía testicular fue normal salvo leve asimetría en el tamaño.

Conclusiones

La deficiencia de IGSF1 conduce a expresión reducida del receptor para la TRH (hormona liberadora de tirotropina) provocando hipotiroidismo central. Estas mutaciones también asocian otros fenotipos clínicos: macroorquidismo, hipoprolactinemia, sobrepeso, pubertad retrasada, hipocortisolismo y disregulación de la hormona del crecimiento. El seguimiento incluye una exploración detallada (Antropometría con perímetro craneal, vello púbico, volumen testicular y frecuencia cardíaca) junto con parámetros bioquímicos y hormonales (glucemia, cortisol, IGF-1, eje hipotálamo-pituitario-gonadal, perfil lipídico y tiroideo).

P2/d2d3-055 Hipotálamo / Hipófisis
HIPERSECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y PROLACTINA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Martín Rivada, Á.⁽¹⁾, Pozo Román, J.⁽¹⁾, Güemes Hidalgo, M.⁽¹⁾, Martos Moreno, G.Á.⁽¹⁾, Duat Rodríguez, A.⁽²⁾, Argente, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de endocrinología pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁽²⁾ Sección de neurología pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

La hipersecreción de hormona de crecimiento (HGH) y prolactina (Prl) es un hallazgo infrecuente en pacientes con gliomas de la vía óptica (GVO), a menudo asociados a neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Su etiopatogenia, evolución y potenciales efectos secundarios no son bien conocidos, pero se ha sugerido podría tratarse de un fenómeno transitorio. De 279 pacientes con NF1 seguidos en la Sección de Neurología de nuestro centro, 88 presentan GVO. De ellos, tres han mostrado niveles séricos elevados de IGF-I e IGFBP-3 con aceleración de la velocidad de crecimiento (VC), pero sólo dos (2-3 % de pacientes con GVO) han evidenciado ausencia de supresión de la secreción de GH (talla diana); VC: 11,4 cm/año (+3,28 SDS);

IGF-I: 258 ng/ml (VN: 33-209]; IGFBP-3: 4,84 (VN: 1,08 -4,32); Prl: 35 ng/ml (VN: 3,5-18) y ausencia de supresión de la secreción de GH en TSOg. Por crecimiento del glioma e inicio de quimioterapia (vincristina+carboplatino), se postpone tratamiento con análogos de somatostatina. Tras finalizar quimioterapia, se observa resolución espontánea de la HGH (VC y niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 normales), persistiendo ligera elevación de prolactina, asintomática. Desde los 3 años y 8 meses, se observa, también, un incremento lentamente progresivo del volumen testicular, sugerente de inicio puberal, pero manteniendo niveles de testosterona prepuberales, evolución normal de la edad ósea y respuesta al test de LHRH: inicialmente, prepuberal (testes: 4-5 mL); posteriormente, con testes de 6-8 mL, intermedia (elevación FSH y LH con LH/FSH talla diana); VC: 10,3 cm/año (+2,17 SDS); IGF-I: 348 ng/ml (VN: 33-209]; IGFBP-3: 4,84 (VN: 1,08-4,32); Prl: 30 ng/ml (VN: 3,5-18) y ausencia de supresión de GH en TSOg. A los 4 años, se inicia tratamiento con lanreotido, análogo de somatostatina de acción prolongada (60 mg/mes por vía s.c.), que es suspendido tras 18 meses, por excesiva supresión de IGF-I. Vuelve a administrarse por elevación de IGF-I, ahora cada 1,5-2 meses durante 1 año, hasta ser retirado a la edad de 7 años y 6 meses. Desde entonces, se encuentra sin tratamiento, con niveles moderadamente elevados de Prl y en el rango alto de la normalidad de IGF-I e IGFBP-3.

Conclusiones

La hipersecreción de GH y Prl en pacientes con GVO y NF1 es una patología endocrinológica infrecuente, moderada, de inicio a edades tempranas, aparentemente benigna, con un curso clínico variable y, probablemente, transitoria. La PPC es relativamente frecuente en la NF1; sin embargo, es difícil explicar la evolución puberal del paciente número 1, que, desde el inicio del incremento del volumen testicular, necesitó más de 3 años en mostrar una clara puesta en marcha de la pubertad.

P2/d2d3-056 Hipotálamo / Hipófisis EVOLUCIÓN CLÍNICA DE TRES CASOS DE ACROGIGANTISMO HIPOFISARIO DE COMPORTAMIENTO AGRESIVO

Guerrero Fernández, J.⁽¹⁾, Barreda Bonis, A.C.⁽¹⁾, Bueno Lozano, G.⁽²⁾, Mora Palma, C.⁽¹⁾, Carceller Benito, F.⁽³⁾, Martínez Badas, I.⁽⁴⁾, González Casado, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽³⁾ Servicio de Neurocirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción

Los adenomas hipofisarios en la infancia y adolescencia representan una causa infrecuente de tumores intracraneales (<3%), siendo el productor/secretor de hormona de crecimiento el 3º subtipo en frecuencia (5-15% de los adenomas pediátricos). Clínicamente se manifiestan en forma de gigantismo, si bien, son relativamente frecuentes los rasgos acromegaloides (acrogigantismo). Aunque esporádicos en su mayoría, pueden formar parte de entidades genéticas como el complejo Carney, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 4, el síndrome de McCune-Albright, el acrogigantismo ligado a X y el FIPA. El tratamiento inicial es quirúrgico y, cuando no es exitoso, debe optarse por terapia médica y, en última instancia, radioterapia. Presentamos tres casos de adenomas productores de GH de comportamiento agresivo ("atípicos" según la antigua denominación).

Descripción casos/Evolución

Primer caso: Varón de 13 años de edad que debuta en forma de cefalea subaguda y pérdida de visión periférica de ojo derecho. Refieren crecimiento llamativo en altura con rasgos acromegaloides desde hace 4 años con talla actual en p97. Resonancia magnética cerebral: gran tumoración selar con extensión supraselar de 65x45 mm. Estudio hormonal: elevación exclusiva de IGF-1 y BP3 (1527 ng/mL y 8,33ug/mL) sin afectación del resto de ejes. Requiere 3 intervenciones quirúrgicas lográndose tan solo una reducción parcial de la masa. Anatomía patológica: adenoma productor de GH, TSH y prolactina (Ki67 6%). Estudio molecular NGS negativo para los genes conocidos. Se inicia terapia con lanreotido de liberación prolongada y, por falta de respuesta, se programa radioterapia de la lesión residual. La ausencia completa de respuesta clínica y analítica exige dosis máximas de lanreotido así como de pegvisomant y cabergolina.

Segundo caso: Varón de 9 años de edad que presenta una estatura en +5,2DE (talla diana en +1,8DE) y velocidad de crecimiento en >2DE desde los 2 años de edad (talla >p97 con 4 años). Se constata elevación de IGF-1 y BP3 (771 ng/mL y 8,5ug/mL), así como de prolactina (61,22 ng/mL), y niveles de GH que no suprimen tras sobrecarga oral de glucosa. Resonancia magnética cerebral: tumoración selar de 10x6mm. Anatomía patológica: adenoma productor de GH y prolactina (Ki67 5%). Estudio molecular NGS negativo para los genes conocidos. Se inicia terapia con cabergolina. **Tercer caso:** Varón de 14 años de edad que derivan desde otro hospital por estatura en +2,7DE (talla diana en +1,7DE) asociada a rasgos acromegaloides y velocidad de crecimiento >2DE; refieren astenia importante y cefalea crónica e intermitente. El estudio hormonal objetiva elevación de IGF-1 y BP3 (1103 ng/mL y 13,8 ug/mL) y afectación del eje cor-

ticotropo que exige terapia sustitutiva. Resonancia magnética cerebral: tumoración selar con extensión supraselar de 29 x 22 mm. Se consigue extirpación parcial de la masa donde la anatomía patológica confirma el diagnóstico de adenoma (Ki67 3%) productor de GH. Ante la persistencia de niveles elevados de IGF-1 se programa reintervención.

Conclusiones / Recomendaciones

La última propuesta clasificatoria de los adenomas hipofisarios (año 2017) recomienda, entre otros cambios importantes, la eliminación del término «adenoma atípico» y hablar en términos de probabilidad de comportamiento agresivo. Este cambio obliga a usar una combinación de datos clínicos e inmunohistoquímicos para hablar de tal comportamiento (actividad proliferativa mediante inmunotinción con Ki67, índice mitótico -discutido-, grado de invasión tumoral, etc.). Nuestros 3 casos, bien sea por el comportamiento clínico o el Ki67, han sido catalogados como adenomas de comportamiento agresivo.

P2/d2d3-057 Hipotálamo / Hipófisis

DIAGNÓSTICO DE MACROADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE GH EN PACIENTE CON HIPERCRECIMIENTO

Alcaide Jiménez, R.⁽¹⁾, Escribano Muñoz, A.⁽²⁾, Romero Egea, M.J.⁽²⁾, Martos Tello, J.M.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.* ⁽²⁾ *Endocrinología infantil, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

Introducción

El adenoma hipofisario productor de GH es una entidad muy poco frecuente, con una incidencia anual de 3 casos por millón de habitantes y supone el 5-15% de los adenomas hipofisarios en la infancia. Se manifiesta por acrogigantismo desde los primeros meses de vida y con predominio en el sexo masculino. La mayoría son de origen esporádico, observando hasta en un 30-40% mutaciones activantes del gen GNAS en línea somática.

Descripción del caso

Varón remitido a los 3 años, desde la sección de Genética Médica, por la presencia de hipercrecimiento y obesidad. Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: Gestación controlada sin incidencias. Parto eutócico a las 40+3 semanas. Peso: 3650g (p70, +0,54DE). Longitud: 50cm (p38, -0,33DE). Perímetro cefálico: 36,5cm (p81, +0,89DE). Valoración previa en Neuropediatría por retraso psicomotor, donde solicitan estudio molecular de Prader-Willi y X-frágil con resultado normal. Destaca hipercrecimiento desde el 4º mes de vida: 6 meses: 76cm (p>99, +3,09DE). 12 meses: 90cm (p>99, +4,92DE). 24 meses: 105cm

(p>99, +5,88DE). 3 años y 2 meses: Peso: 39,3kg (p>99, +10,48DE). Talla: 121,2cm (p>99, +6,29DE). IMC: 26,75% (p>99, +6,32DE). VC: 13,4cm/año (p>99, +4,19DE). Rasgos acromegálicos. Volumen testicular de 6ml. Axilarquia 1. Pubarquia 1. La edad ósea es acorde con cronológica. Se solicitó analítica en la que destaca elevación de los factos de crecimiento: IGF1 827ng/ml (p>99, +4,31DE), BP3 4771ng/ml (p97, +2,02DE) y de la prolactina (470ng/ml). Eje tiroideo (TSH 1,72uUI/ml, T4L 1,1ng/ml) y suprarrenal (ACTH 45,3pg/ml, cortisol 8,6mcg/dl) normales. Determinación basal de hormonas sexuales en estadio prepuberal. Al reehistoriar refieren hipersudoración desde etapa lactante.

Se amplía estudio con RMN cerebral donde se identifica una masa selar con extensión supraselar de bordes bien definidos de 3,8 x 2,5 x 3,2cm, sugestivo de macroadenoma. Ante sospecha de hiperproducción de GH se realiza test de sobrecarga oral de glucosa, comprobando la ausencia de supresión de la secreción de GH: valores de 60,7ng/ml y 55,8ng/ml a los 60 y 120 minutos respectivamente.

Evolución y conclusiones

Tras el diagnóstico de macroadenoma hipofisario productor de GH es valorado por Neurocirugía que indica cirugía transesfenoidal siendo difícil la resección completa. En el postoperatorio inmediato presenta cuadro de diabetes insípida central e hipotiroidismo central, por lo que se inicia tratamiento sustitutivo con desmopresina y levotiroxina.

Se realiza pauta de descenso de hidrocortisona hasta dosis de 15 mg/m2/día. En RMN postoperatoria se observa persistencia de la lesión selar y supraselar y edema peritumoral. Actualmente se encuentra pendiente de la valoración del estado de hipersecreción de GH y de la realización de biopsia de piel para estudio de GNAS en fibroblastos.

Recomendaciones

El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal con una eficacia del 50%. Se debe plantear tratamiento farmacológico si no hay indicación quirúrgica o persiste secreción tras la cirugía. El octeótrido o el lanréotido, análogos de la somatostatina, son altamente efectivos en el tratamiento de niños con exceso de GH, y han reemplazado a los análogos dopaminérgicos como la bromocriptina o cabergolina. En pacientes sin respuesta a dicho tratamiento se ha usado el pegvisomant, antagonista del receptor de GH, sólo o combinado con octeótrido con resultado efectivo. Actualmente se están desarrollando nuevos análogos sintéticos de la somatostatina, que inhiben tanto la GH como la prolactina, y pueden resultar más beneficiosos que las terapias existentes para el tratamiento del gigantismo hipofisario.

P2/d2d3-058 Hipotálamo / Hipófisis
LAS VARIANTES CON PÉRDIDA DE FUNCIÓN EN GLI2, POTENCIALES CAUSANTES DE HIPO-PITUITARISMO CONGÉNITO, SE ASOCIAN CON RASGOS FACIALES DE LÍNEA MEDIA CON PENETRANCIA COMPLETA

Rodríguez Contreras, F.J.⁽¹⁾, Ros Pérez, P.⁽²⁾, García Santiago, F.A.⁽³⁾, Vallespín, E.⁽⁴⁾, Del Pozo, Á.⁽⁴⁾, Solís López, M.⁽³⁾, González Casado, I.⁽⁵⁾, Heath, K.⁽⁴⁾, Campos Barros, Á.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. Centro de Salud Galapagar, Galapagar, Madrid. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda. ⁽³⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER U753), ISCIII, Madrid. ⁽⁵⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

GLI2 (*Gli-kruppel family member 2*, MIM #165230) es uno de los genes que ha cobrado mayor importancia en los últimos años por su relación con la etiología del hipopituitarismo congénito. El síndrome de Culler-Jones, definido como la presencia de hipopituitarismo y/o polidactilia postaxial, es causado por mutaciones con pérdida de función en *GLI2*. Se considera que dichas mutaciones muestran penetrancia incompleta y expresividad variable.

Objetivos

Estudiar la presencia de algún rasgo fenotípico patológico compartido, especialmente anomalías craneofaciales de línea media (hipotelorismo y alteraciones del paladar) en una familia con múltiples portadores de la variante patogénica NM_005270.4:c.3676C>T, p.(Arg1226*) de *GLI2*, detectada a partir del estudio molecular del probando con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias.

Material y método

El diagnóstico del probando se realizó mediante un panel de secuenciación masiva dirigida (HIPOPIT_V3), que incluye 308 genes: genes relacionados con patología hipofisaria en humanos y genes candidatos por modelos animales y/o implicados en las principales vías de señalización que participan en el desarrollo hipofisario (WNT, SHH, FGF, BMP/TGF- β y NOTCH). El genotipado de la variante de *GLI2* en los familiares se realizó mediante secuenciación Sanger. El fenotipo se evaluó mediante exploración física y revisión de historias clínicas. Se realizó una evaluación de las distancias intercantal interna, externa e interpupilar (mediante el uso de regla transparente y comparación con tablas de

referencia) y del paladar (mediante exploración visual directa y sobre imágenes) del probando y todos los familiares disponibles.

Resultados

Los 8 portadores de la variante p.(Arg1226*) presentan algún tipo de alteración fenotípica con expresividad extremadamente variable: desde un feto abortado con aparente holoprosencefalia, hasta la presencia exclusiva de rasgos faciales sutiles de línea media. Por el momento, sólo el probando presenta hipopituitarismo (deficiencia de GH, TSH y ACTH, con eje gonadotropo no evaluable analíticamente aún) y dos familiares presentan polidactilia postaxial. Sin embargo, los 8 portadores presentan alteración de la distancia interocular y alteraciones del paladar, principalmente paladar estrecho u ojival. Dos de los familiares portadores presentan además anomalías congénitas del desarrollo renal.

Discusión

La variabilidad de la expresión fenotípica de las mutaciones patogénicas en *GLI2* es un hecho indiscutible. Rasgos como el hipopituitarismo o la polidactilia postaxial muestran de manera independiente penetrancia incompleta. Sin embargo, algún tipo de alteración fenotípica (con especial relevancia de las anomalías craneofaciales de línea media de gravedad variable) está presente en todos los portadores de la variante p.(Arg1226*) en esta familia. Esto sugiere la penetrancia completa de estos rasgos, en ocasiones sutiles, cuya detección exige una evaluación molecular y fenotípica detallada de los familiares.

Conclusiones

Si bien rasgos como la polidactilia o el hipopituitarismo muestran penetrancia incompleta entre los portadores de variantes con pérdida de función en *GLI2*, las anomalías craneofaciales de línea media parecen asociarse a las mismas con penetrancia completa. Por ello, la detección de este tipo de anomalías mediante una correcta evaluación de los rasgos craneofaciales del paciente diagnosticado de hipopituitarismo congénito y sus familiares, podría ayudar a orientar el estudio molecular hacia *GLI2*, de manera similar a como lo hace la presencia de polidactilia postaxial.

P2/d2d3-059 Diabetes

CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y SOCIOECONÓMICOS EN LA POBLACIÓN INFANTIL QUE DEBUTA CON DM1 EN ESTE SIGLO XXI

Díez López, I.⁽¹⁾, Sarasua Miranda, A.⁽²⁾, San Juan, M.⁽²⁾, Lorente Blázquez, I.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Sección endocrinología infanto-juvenil - Servicio de Pediatría, HU Araba, Vitoria. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, HU Araba, Vitoria.

La sociedad española, y concretamente la población infantil ha vivido en los últimos 20 años un cambio demográfico, económico y social. Existen múltiples registros epidemiológicos históricos de DM1, pero no así en nuestro medio y menos centrados en los últimos 20 años y variables sociales que influyen enormemente en la asistencia sanitaria que damos en la consulta.

Objetivos

Evaluar cambios demográficos, socioeconómicos y sociales en la población de niños que debutan en este siglo con DM tipo 1a.

Pacientes y métodos

Estudio pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 desde enero del 2000 hasta la actualidad. Estudio longitudinal variables epidemiológicas, sociales, demográficas y clínicas globales y por quinquenios, centrándose en este último. Comparativa con datos globales de la CCAA, España y utilizando datos de agencia Gobierno Vasco, INE y EUSTAT. Estudio T-student para medias de muestras apareados, $p:0,05$ SPSS 19,0.

Resultados

105 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (34%M/66%H), con edad al diagnóstico de $8,7 \pm 3,1$ años (43% con cetoacidosis vs 57% sin cetoacidosis), HbA1c media al debut de $10,9 \pm 1,56$, una duración media de 2,3 semanas de síntomas francos antes de consulta, 92% con al menos un Ac positivo, 18% con autoinmunidad asociada (celiaquía, tiroides). La incidencia declarada en Euskadi es de 12,9 casos/ 10^5 (*Horm Res Paediatr*, 74) y de 11,6 casos según Detp. de Salud. En Álava es de 15,1 casos/ 10^5 (diferencias estadísticas de 0,02) 57% son familias de origen español, 43% al menos un padre es extranjero. Si valoramos el último quinquenio las proporciones son 28% foráneos vs 72% extranjeros. La tasa de extranjeros <15 años en Euskadi es del 8,2%, Álava 16,8%. El OR de niños con debut DM tipo1 es de 2,55 de forma global ($p:0,001$) y en el último quinquenio del 4,20 ($p:0,0001$). Si valoramos esta subpoblación, el grado de CAD es del 70% (OR 2,5 $p,001$ frente a foráneos), HbA1c media de 11,5%, una duración de síntomas de 4,8 semanas (OR 2,5 $p,001$ frente a foráneos), 100% autoinmunidad, 15% otras autoinmunes. Las frecuencias de las variables sexo, edad al debut no fueron diferentes. 16% de las familias al debut presentaban una unidad familiar "no clásica" (separación, divorcio, monoparentales). Semejante a datos familia media con hijos en Euskadi 18%. Al finalizar el estudio y tras varios años del debut (media 5,8 años) la tasa se incrementó al 28%. OR 1,80. Si estudiamos el subgrupo de población extranjera (43 familias, 2 al debut (5% $p:0,01$ respecto a foráneos)) se encontraban en esta situación. Tras el estudio este subgrupo no había modificado la tasa.

Conclusiones

Asumimos que este estudio puede plantear algunas deficiencias debido a la regionalidad de la muestra, pero demuestra un cambio social real de nuestra población con repercusión en la patología diabética. Existe una población más vulnerable (por genética, cultura, costumbres), que a su vez es cada vez más numerosa: la inmigrante; que acude más tarde a consultar, debuta con más prevalencia y en situación clínica peor (CAD). Las barreras y diferencias idiomáticas y culturales suponen un hándicap añadido en el seguimiento de estos pacientes. Por otro lado, el debut de un niño puede ser una causa de desestructuración familiar grave, tal y como demuestra el incremento de la tasa de separaciones. Esto nos hace plantear recomendar un incremento del apoyo emocional a estas familias.

P2/d2d3-060 Diabetes

INFLUENCIA DE LA HIPOGLUCEMIAS NOCTURNAS EN EL RENDIMIENTO ESCOLAR DE ADOLESCENTES CON DM TIPO 1

Diez López, I.⁽¹⁾, Sarasua Miranda, A.⁽²⁾, San Juan, M.⁽²⁾, Lorente Blazquez, I.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Sección Endocrinología Infanto-juvenil - Servicio de Pediatría, HU Araba, Vitoria. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, HU Araba, Vitoria.

Es conocido que, a mayor número de controles de glucemia, el control metabólico de los pacientes afectados de Dm tipo1 sufre una mejoría. Asimismo, la presencia de hipoglucemias mantenidas, sobre todo nocturnas y en pacientes en edad escolar podría tener una influencia significativa en aspectos neurológicos como el descanso nocturno, el aprendizaje y la memoria. La mejora de la tecnología ha permitido el desarrollo de dispositivos de control de glucemia intersticial, tanto de forma ciega (retrospectiva) como abierta (real time). El dispositivo FREESTYLE libre es uno de los más ampliamente utilizados en nuestro medio por encontrarse en la Cartera de Servicios desde finales de 2017. Objetivo: Evaluar el impacto de las hipoglucemias nocturnas en el rendimiento escolar final de adolescentes afectados de Dm tipo1a mediante el estudio de los periodos de hipoglucemia registrados mediante el uso de FREESTYLE.

Métodos

Niños DM1 de más de 12 años, escolarizados en secundaria, con al menos 6 meses de evolución desde el debut. Uso de sistema FREESTYLE libre >85% del periodo del estudio. Seguimiento longitudinal prospectivo. Valoración del tiempo en hipoglucemia (glucemia < 70 mg/dl) desde marzo a junio 2018; analizando el periodo horario de 20.00h a 8.00h am; y las notas medias alcanzadas a final del curso (1-10) en asignaturas troncales (lengua,

matemáticas, conocimiento del medio, sociales, ingles) Estudio comparativo, IBM SPSS 19.0., muestras pareadas no paramétrico $n < 30$. Encuesta Cuestionario de Salud SF-36 (español y resumido).

Resultados

25 niños (17?), 1 repetidor de curso, edad media 14,5 a [12-17,5]. Necesidades: 1,1 UI/kg/día [0,88-1,56], sensibilidad 58 mg/dl/UI [25-102] HbA1c (DCA): 7,7% [6,8-9,2] $p < 0,38$, Eventos de hipoglucemia/mes 4,9 [3-8] Eventos de hiperglucemia/mes 8 [7-20]. Estudio horario nocturno 38 % en hiper (>180 mg/dl) 44% en normo (70-180 mg/dl) y 18% en hipo (<70 mg/dl). Estudio de nota media 7,25. Si se seleccionan aquellos pacientes que de media se pasan $>33\%$ del horario nocturno en hipoglucemia son 8/25 casos. La distribución denota media fue para este grupo de 6,6 vs 8,1 $p < 0,02$ IC al 95%.

Conclusión

Asumimos que este estudio puede plantear algunas deficiencias debido al tamaño de la muestra y al control de glucemia intersticial como método de control de glucemia. Pero nuestro estudio demuestra la existencia de diferencias significativas y una correlación positiva entre un peor rendimiento escolar y un peor control metabólico nocturno. Otras conductas de riesgo en estas edades (alcohol, otros tóxicos) podrían ser sumativas como factor de riesgo en caso de hipoglucemias nocturnas inadvertidas.

P2/d2d3-061 Diabetes

EXPERIENCIA EN LA MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA (FREESTYLE LIBRE) EN UNA CONSULTA MIXTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA Y DE ADULTOS

Peitx Triay, M.⁽¹⁾, Bretxa Lloret, C.⁽²⁾, De Cabo Frances, F.⁽³⁾, Ghio Maestre, B.⁽⁴⁾, Cuatrecasas Cambra, G.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Centro Médico Teknon, Barcelona. ⁽²⁾ Dietética y Nutrición, Centro Médico Teknon, Barcelona. ⁽³⁾ Endocrinología, Clínica Sagrada Familia, Barcelona. ⁽⁴⁾ Endocrinología, Centro Médico Teknon, Barcelona.

Objetivos

Valorar diferencias en el uso del sistema de monitorización flash de glucosa FreeStyleLibre (FSL) en diferentes perfiles de pacientes con diabetes mellitus 1 (DM1) y correlacionarlo con parámetros de control glucémico.

Material y métodos

Se seleccionaron todos los pacientes con DM1 usuarios de FSL que realizaron seguimiento en nuestro centro entre los años 2016 y 2018, con un tiempo de uso del sistema de monitorización ma-

yor de 3 meses. Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos de la plataforma online LibreView&y con las historias clínicas. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían un diagnóstico muy reciente de DM1 (menor a 3 meses). Se evaluaron los datos de HbA1c plasmática, HbA1c estimada por sensor, número de escaneos, %valores glucosa por debajo objetivo, %en objetivo, %por encima objetivo y duración de glucosa baja. Se estratificaron los resultados por sexo, franjas de edad (niños/adolescentes/adultos) y tiempo de uso FSL (3-24 meses). Se analizaron los datos en el momento de colocación del FSL y del último control disponible. Las comparaciones intra-sujeto se hicieron con t-Wilcoxon y ANOVA para grupos. Para las correlaciones se utilizó "r" Pearson con un software SPSS.

Resultados

De los 84 pacientes analizados se seleccionaron 43 (13 adultos y 30 pediátricos), con un tiempo de uso de sensor medio de 15 meses. El 56% eran mujeres y los adultos presentaban un IMC medio de $24,6 \pm 4,2$ kg/m². La HbA1c plasmática inicial fue de $8,5\% \pm 1,7$ sin diferencias por edad ni sexo. La correlación entre HbA1c plasmática final y la estimada por FSL no fue diferente ($r=0,83$; $p=0,03$). No se observaron diferencias intra-sujeto entre HbA1c inicial y final tras el uso de FSL, únicamente existiendo correlación entre HbA1c final y % de valores en objetivo ($r=0,6$ $p=0,02$) por lo que inferimos que la HbA1c final no está condicionada por un mayor número de hipoglucemias. El número de escaneos en el grupo de niños fue mayor que en el de adolescentes ($11,43 \pm 1,0$ vs $7,1 \pm 1,3$) y que en el de adultos ($5,7 \pm 1,2$) ($p=0,008$). Se encontró correlación entre número de escaneos y HbA1c final ($r=-0,4$; $p=0,005$), %por encima objetivo ($r=0,35$; $p=0,02$), %en objetivo ($r=0,46$; $p=0,02$), %debajo de objetivo ($r=-0,35$, $p=0,02$) y duración de la hipoglucemia ($r=0,34$; $p=0,026$). También observamos correlación entre el tiempo de uso de FSL con HbA1c final ($r=-0,55$; $p=0,003$), pero no con el número escaneos y %debajo del objetivo.

Conclusiones

El uso de FSL no disminuye los niveles de HbA1c, excepto para el subgrupo que realiza un mayor número de escaneos o presenta un mayor tiempo de uso. La mayor frecuencia de escaneos se correlaciona con mejoría en todos los parámetros de control glucémico, especialmente con el número de hipoglucemias y su duración. El uso del FSL parece más útil en población infantil.

P2/d2d3-062 Diabetes

IMPACTO DE LOS CONOCIMIENTOS TEÓRICOS Y LA CAPACIDAD DE AUTOMANEJO SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES TIPO 1 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE HUESCA

Lalaguna Mallada, P.⁽¹⁾, Abio Albero, S.⁽²⁾, Ferrer Lozano, M.⁽³⁾, De Arriba Muñoz, A.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital de Barbastro, Barbastro.* ⁽²⁾ *Pediatría, Hospital San Jorge, Huesca.* ⁽³⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.*

Introducción

La educación diabetológica proporciona al paciente diabético y a sus cuidadores los conocimientos y las habilidades para el autocuidado. La calidad de estos conocimientos será un determinante en los resultados en salud de estos pacientes. El objetivo de este trabajo es determinar el nivel de conocimientos sobre diabetes de una población de pacientes pediátricos con diabetes (DM1) y de sus cuidadores, así como su repercusión en el control metabólico de la enfermedad.

Material y métodos

Estudio observacional-transversal. Revisión de historias clínicas tras la obtención de consentimiento informado, se recogen las características de la muestra de pacientes con DM1 menores de 18 años de la provincia de Huesca. En una consulta presencial de seguimiento se realiza un cuestionario on-line de conocimientos sobre diabetes de 20 ítems elaborado para el estudio (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfV6h7gszg_N24LI-dzYCHET7dGqQv6LPHr_CxcTsrqE5VcdNuQ/viewform?usp=sf_link) a los pacientes que tienen entre 10 y 18 años y a uno de sus cuidadores. Se analiza si el nivel de conocimientos está relacionado con el control metabólico medido por la HbA1c media del último año, con el nivel de estudios de los padres y con otras variables como la edad, el sexo o los años de evolución de la enfermedad.

Resultados

La muestra total son 45 pacientes, edad media $13,27 \pm 3,24$ años (rango 4-17), el 55,6% son varones y un 89% nativos. Debutaron a una edad media de $8,26 \pm 3,63$ años (rango 0,75-13,92), el 31,1% con cetoacidosis y llevan una media de $5,27 \pm 3,11$ años de evolución. El 93% lleva tratamiento con MDI y un 7% con BICI. La HbA1c media del total de la muestra es $7,63 \% \pm 1,18$, menor en el sexo femenino y en el grupo de menores de 12 años (sin significación estadística). Se obtuvieron un total de 78 cuestionarios (39 pacientes + 39 cuidadores, la madre en el 77% de los casos). El nivel medio de conocimientos sobre diabetes, sobre el posible de 20 puntos, es de $14,82 \pm 3,08$ en los pacientes y $15,54 \pm 3,55$ en sus cuidadores, con una correlación fuerte entre los resultados obtenidos por los niños y sus padres ($r=0,754$, $p=0,000$). Existe una relación estadísticamente significativa entre la nota de los pacientes y su nivel de HbA1c ($p=0,028$), y esta relación también se observa con la nota de

los padres, a mayor nota en el cuestionario menor HbA1c de sus hijos ($p=0,005$). No se ha encontrado correlación al evaluar la nota del cuestionario de los pacientes con respecto a su edad, el sexo o los años de evolución de la diabetes. Los hijos cuyos padres tienen estudios primarios presentan peores resultados que los que sus padres tienen estudios secundarios ($p=0,01$), las notas de los padres son peores en aquellos con estudios primarios respecto a los que tienen estudios secundarios ($p=0,01$) y universitarios ($p=0,05$).

Conclusiones

El nivel de conocimientos sobre la diabetes es medio-alto en padres y en niños con una fuerte correlación entre ambos y se relaciona con el grado de control metabólico. La utilización de cuestionarios permite analizar los déficits individuales en el autocuidado y orientar futuras intervenciones educativas. Sería importante desarrollar instrumentos adaptados y validados para la población pediátrica.

P2/d2d3-063 Diabetes

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE GLUCAGÓN NASAL COMO TERAPIA DE RESCATE PARA LA HIPOGLUCEMIA GRAVE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

Reviriego, J.⁽¹⁾, Balogh, E.⁽¹⁾, Thuyanh Thieu, V.⁽²⁾, Jiletcovici, A.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Eli Lilly and Company, Madrid.* ⁽²⁾ *Eli Lilly and Company, Basingstoke.* ⁽³⁾ *Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA.*

Objetivos

Una de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la hipoglucemia grave es la administración de glucagón inyectable, que requiere reconstitución previa. Glucagón nasal (GN), contiene 3 mg de glucagón en polvo seco que se absorbe a través de la mucosa nasal, es una combinación de fármaco-dispositivo lista para su uso. El GN se encuentra en desarrollo para el tratamiento de la hipoglucemia grave en población adulta y pediátrica con diabetes. Nuestro objetivo es mostrar la eficacia, efectividad y seguridad de GN en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DT1).

Materiales y métodos

En un estudio aleatorizado se evaluaron los perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos, eficacia y seguridad de GN 3 mg y de glucagón inyectable 0,5-1 mg administrado por vía intramuscular (GIM). Además, se ha evaluado la efectividad y la tolerabilidad de GN 3 mg en un entorno real.

Resultados

GN 3 mg logró el objetivo terapéutico (según criterios especificados previamente) en el 100% de los

participantes, elevando los niveles de glucosa de forma similar al GIM (dosis basadas en peso) en niños y adolescentes con DT1. En el entorno real, GN 3 mg resolvió el 100% de los episodios hipoglucémicos moderados, que incluían hipoglucemia clínicamente significativa con un nivel de glucosa ≤ 70 mg/dl y signos y/o síntomas de neuroglucopeña. No se comunicaron episodios hipoglucémicos graves. Los perfiles de seguridad de GN y GIM fueron similares en cuanto a la aparición de náuseas y vómitos. Las cefaleas y los síntomas nasales fueron más frecuentes con GN que con GIM; siendo la mayoría transitorios.

Conclusiones

Esta nueva formulación de GN, en polvo seco listo para el uso por vía nasal, ha mostrado ser eficaz y bien tolerada, con potencial para facilitar sustancialmente el tratamiento de rescate para la hipoglucemia grave en niños y adolescentes con DT1. Además, pudiendo ampliar la comunidad de personas capaces de prestar una ayuda rápida en una situación de rescate.

P2/d2d3-064 Diabetes

SÍNDROME DE IPEX COMO CAUSA DE DIABETES MONOGENÉTICA

Caimari Jaume, M.⁽¹⁾, Armero Bujaldón, C.⁽¹⁾, Segovia Ortí, R.⁽¹⁾, Castro Corral, L.⁽²⁾, Mínguez Vinardell, M.⁽²⁾, Matamoros Flori, N.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Comarcal de Inca, Inca. ⁽³⁾ Inmunología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción

El síndrome de IPEX (inmunodisregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado a X) Está causado por mutaciones homocigotas del gen FOXP3, que codifica para un factor de transcripción esencial para el mantenimiento de la inmunotolerancia por las células T reguladoras. La diabetes y la tiroiditis (hipo o hipertiroidismo) son las manifestaciones más frecuentes. Constituye una forma poco común de diabetes monogénica, incidencia estimada de 1 en 1,6 millones.

Descripción del caso

Presentamos un varón de 14 años, sin antecedentes de interés, ingresa en UCI a los 2 meses de vida con deshidratación hiponatémica por diarrea acuosa severa persistente. Preciso nutrición parenteral prolongada. Presentó hiperglucemias aisladas relacionadas con corticoides controladas con perfusión de insulina endovenosa. Los exámenes complementarios mostraron niveles bajos de células T CD4+CD5+, IgE elevada, anticuerpos

ANCA positivos, estudio hormonal normal, biopsia intestinal y cutánea con infiltrado linfocítico y atrofia de vellosidades. Al asociar enteropatía, infecciones de repetición, dermatitis e hiperglucemia a los 4 meses se realizó el estudio genético para Síndrome de IPEX que detectó mutación *de novo* c.1378G>A(p.397Q) del gen FOXP3.

Evolución del caso

Recibió tratamiento con dieta elemental, inmunoglobulina endovenosa, tandas de corticoides y tacrolimus con respuesta parcial. A los 3 años presentó debut diabético con síntomas cardinales sin cetoacidosis. Los anticuerpos ICA, antiGAD e IA2 fueron negativos. Presentó un adecuado control con insulina basal *bolus* (HbA1c 7,4%). A los 5 años recibió trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que fue curativo exceptuando la poliendocrinopatía. A los 6 años presentó clínica tiroidea autoinmune con anticuerpos TPO y anti TSH positivos. Inicialmente hipotiroidismo que precisó tratamiento con levotiroxina con dosis máxima 50 mcg al día (2,8mcg/kg/día) durante un año. Posteriormente hipertiroidismo con anti TSH positivos por lo que desde entonces sigue tratamiento con metimazol. El control de la diabetes ha sido adecuado con terapia de múltiples dosis. Dosis de insulina de 0,75 UI/kg/día hasta la pubertad que precisa 1,1 UI/kg/día con HbA1c 7,3%. A destacar periodos de mayor dificultad de control metabólico coincidiendo con descompensaciones tiroideas.

Conclusiones

El síndrome de IPEX es una causa poco común de diabetes monogénica. Su diagnóstico precoz es clave para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a este cuadro. Debemos sospechar este síndrome ante un lactante varón que asocia enteropatía (diarrea severa crónica intratable), endocrinopatía autoinmune (DM o tiroiditis) y rash eczematoso.

Constituye un diagnóstico diferencial con los síndromes poliglandulares otras inmunodeficiencias y otras causas de diabetes monogénica.

Recomendaciones

El control metabólico de la diabetes puede ser un reto por la malabsorción asociada a enteropatía y las múltiples complicaciones infecciosas e autoinmunes asociadas a este síndrome.

El trasplante de células hematopoyéticas es en la actualidad el único tratamiento potencialmente curativo. Durante su seguimiento es importante vigilar la aparición de otros procesos autoinmunes. Importancia del consejo genético, estudio familiar y en mujeres portadoras, el estudio prenatal.

P2/d2d3-065 Diabetes**ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL ÁREA DE SALUD DE LA PROVINCIA DE HUESCA**

Abi6 Albero, S.⁽¹⁾, Lalaguna Mallada, P.⁽²⁾, Ferrer Lozano, M.⁽³⁾, De Arriba Mu6oz, A.⁽³⁾, L6pez Ubeda, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatr6a, Hospital San Jorge, Huesca. ⁽²⁾ Servicio de Pediatr6a, Hospital Comarcal de Barbastro, Barbastro. ⁽³⁾ Unidad de Endocrinolog6a Pediatr6ica y del Adolescente, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

En los 6ltimos a6os ha surgido un nuevo concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que representa el impacto de una enfermedad y su tratamiento sobre el paciente y c6mo son percibidos por el propio sujeto y sus familiares. La calidad de vida es un indicador de salud importante en el seguimiento de las enfermedades cr6nicas. En el caso de la diabetes las actuaciones encaminadas a proporcionar un mejor control metab6lico se traducen en una mejor calidad de vida.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es valorar la CVRS en los ni6os y adolescentes afectos de DM1 en el 6rea de salud de Huesca. Secundariamente se va a valorar la influencia del control metab6lico, sexo y edad sobre la calidad de vida adem6s de comparar los resultados obtenidos entre la percepci6n de los pacientes y la de sus progenitores.

Material y m6todos

Estudio observacional transversal y retrospectivo, realizado en los pacientes con DM1 de 4 a 17 a6os controlados en las consultas de Endocrinolog6a pediatr6ica de dos hospitales del 6rea de salud de Huesca. Recogida de datos de las historias cl6nicas y cumplimentaci6n de cuestionario PedsQL3.0TM para valoraci6n de CVRS tanto a los pacientes como a sus progenitores.

Resultados

La muestra fue de 44 pacientes (55,6% varones) con edad media de 13,27±3,4 a6os y tiempo medio de evoluci6n de la diabetes de 5,27±3,11 a6os. La HbA1c media en el 6ltimo a6o de 7,63±1,18 %, con un 60% de la muestra con buen control metab6lico (HbA1C<7,5%). La puntuaci6n media del PedsQL3.0TM fue de 71,05±13,73 para los pacientes y 69,23±14,49 para los progenitores. La CVRS percibida por los pacientes se correlaciona positivamente con la percibida por los progenitores: r: 0,62 (p0,00). Se encuentra una correlaci6n negativa entre los niveles de HbA1C y la percepci6n de calidad de vida: r: -0,03 (p0,05). El nivel de estudios de los padres influye en la calidad de

vida, el grupo con estudios universitarios obtiene mejores puntuaciones en los cuestionarios tanto de los pacientes como de los progenitores (p 0,02). Por sexo y por grupo de edad, las mujeres y los adolescentes tienen peor CVRS, sin ser estas diferencias estad6sticamente significativas.

Conclusiones

Mantener un buen control metab6lico de la diabetes mellitus tipo 1 ayuda a mejorar la percepci6n de calidad de vida de los pacientes y sus progenitores. Es necesario el uso de herramientas que valoren la CVRS en el seguimiento de estos pacientes para poder detectar problemas precozmente e implementar medidas de mejora, especialmente en el grupo de mujeres y adolescentes.

P2/d2d3-066 Diabetes**MONITORIZACI6N FLASH DE GLUCOSA Y CONTROL METAB6LICO EN EDAD PEDI6TRICA EN UN HOSPITAL COMARCAL**

Kalbouza, S.⁽¹⁾, Valverde Viu, M.P.⁽¹⁾, Fuentes Fuentes, M.T.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatr6a, Hospital Universitario Vinalop6, Elche.

Introducci6n

La monitorizaci6n continua de glucosa mejora el control de los pacientes con DM tipo I cuando se usa de forma adecuada con tratamiento insul6nico intensivo. La financiaci6n del sistema de monitorizaci6n flash de glucosa (MFG) en la comunidad valenciana para los ni6os de 4-18 a6os desde diciembre de 2017 ha revolucionado el manejo de estos pacientes. Los sistemas de MFG dan una lectura de glucosa intersticial y de la curva de las 6ltimas 8 horas cuando el paciente acerca el lector al sensor lo que permite un mejor ajuste de su tratamiento con una mejor6a de su control gluc6mico, reducci6n de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y aumento del tiempo en rango (70-180 mg/dl).

Objetivos

Valorar si el uso adecuado de los sistemas de MFG junto con el tratamiento de insulina en m6ltiples dosis (MDI) y educaci6n diabetol6gica permite mejorar el control metab6lico de los ni6os con DM tipo I de nuestra 6rea. Material y M6todo: Estudio retrospectivo en un Hospital comarcal de ni6os de 4-16 a6os con DM tipo I durante 6 meses consecutivos de marzo a diciembre de 2018. Criterios de inclusi6n: pacientes con DM tipo I de 4 a 16 a6os candidatos al uso de MFG que reciben tratamiento MDI y adecuada adherencia al tratamiento. Criterios de exclusi6n: pacientes menores de 4 a6os, que hayan rechazado la MFG, falta de adherencia al tratamiento, uso discontinuo de los dispositivos y ni6os portadores de MFG. Se ha recogido los siguientes datos: edad, sexo, adherencia al tratamiento pre-

vio a la colocación de la MFG, HbA1c antes, a los 3 y 6 meses de uso de MFG, así como el tiempo en rango objetivo (70-180 mg/dl) a los 3 y 6 meses de MFG. Todos los niños han recibido reciclaje en educación diabetológica y formación específica en MFG previo a la colocación de dichos sistemas, se les ha citado a los 14 días para descargar los datos del sensor, aclarar dudas y reajuste del tratamiento insulínico si procedía.

Resultados

Se han revisado las historias clínicas de 48 niños con DM tipo I de los cuales se han incluido a 24 (Mujeres 58 %, 4-6 años: 25%, 7-11 años: 33%, 12-16 años: 42%, HbA1c basal media 7,52 \pm 0,93). La HbA1c mejoró de forma significativa a los 3 meses (-0,41%, $p=0,002$) y a los 6 meses (-0,43%, $p=0,017$) sin encontrar diferencias significativas por rango de edad. Se han recogido los datos del tiempo en rango (70-180 mg/dl) a los 3 y 6 meses de 14 niños y se ha observado un aumento de 4,57% pero no se puede afirmar que sea una mejoría significativa ($p=0,287$).

Conclusiones

El uso continuado de la MFG junto con la educación diabetológica y el tratamiento insulínico intensivo (MDI) ha permitido reducir la HbA1c -0,41% a los 3 meses y -0,43% a los 6 meses de forma significativa ($p<0,05$). El tiempo en rango mejora 65 minutos/día aunque no se puede afirmar de forma significativa. El mayor descenso de la HbA1c a los 3 meses podría estar relacionado con la asociación de otros factores como la mayor motivación inicial de los pacientes /cuidadores, a la educación diabetológica intensiva y el mayor número de visitas.

P2/d2d3-067 Diabetes

USO DE REDES SOCIALES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN ADOLESCENTES DIABÉTICOS TIPO 1

Ávila Mateos, I.⁽¹⁾, Pérez Sánchez, J.⁽²⁾, Corripio Collado, R.⁽²⁾, Rivera Lujan, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Medicina Pediátrica, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. ⁽²⁾ Endocrinología pediátrica, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell.

Objetivo

La expansión de nuevas tecnologías y temáticas en redes sociales (RRSS) relacionadas con el cuidado de la salud, particularmente en el caso de la diabetes, ha crecido exponencialmente en la última década. Éstas tienen como objetivo ser de utilidad en el manejo y control de la enfermedad, así como servir de nexo de unión entre pacientes con la misma patología. Especial importancia tiene en la adolescencia, etapa relevante para el pronóstico de la enfermedad en edad adulta. Nuestro objetivo es explorar el uso de nuevas tecnologías y redes

sociales en adolescentes con diabetes (DM) tipo 1 y como pueden servir para mejorar.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal que incluye pacientes de 14 a 18 años controlados por DM tipo I en nuestra consulta en febrero 2019. Se recogen variables demográficas, clínicas, psicosociales y de manejo de la enfermedad, así como el uso de nuevas tecnologías y redes sociales, mediante encuesta online dirigida a 30 adolescentes.

Resultados

Se han analizado los datos de 23 adolescentes con DM-1 (edad media, 16,2 \pm 3 años; 52% sexo masculino; media de 7 \pm 4 años desde el diagnóstico). Del total, pese a tener todos móvil y usar aplicaciones (APPs), sólo 2 las usan para el control de la diabetes (uno de ellos, de manera ocasional, para registro de niveles de glucosa y el otro, varias veces al día, para registro de niveles de glucosa y cálculo de dosis de insulina). Del 91% que no usa APPs, el 71% indicó que fue por desconocimiento, creyendo la mayoría que podría ser útil para registro de niveles de glucosa y cálculo de dosis de insulina, y el 24% por no gustarles o no creer que les sea de ayuda. Aun usando todas redes sociales varias veces al día, mayoritariamente Youtube e Instagram, sólo el 17% lo hace para solucionar dudas en relación a su enfermedad de forma más frecuente. De los que no lo hacen, la mitad no encuentra utilidad y un 26% desconfía de las RRSS actuales como ayuda en su patología. Aun así, un 68% de éstos cree que si hubiera una RRSS que verdaderamente les ayudara, sería útil sobre todo para solucionar dudas, obtener información y contactar con otros diabéticos.

Conclusiones

Los adolescentes con DM tipo 1 de nuestra área, apenas utilizan APPs y RRSS como ayuda en el manejo específico de su enfermedad, aun siendo usuarios habituales de las mismas. - La mayoría expresan desconocimiento y/o falta de confianza en APPs y RRSS. - Paradójicamente creen que se podrían beneficiar a la hora de mejorar carencias en algún aspecto de su patología, punto en el que podríamos incidir proporcionando la información necesaria en consulta.

P2/d2d3-068 Diabetes

CALIDAD DE VIDA EN DM 1 TRAS GENERALIZACIÓN DEL USO DEL MCG FLASH

Pons Fernández, N.⁽¹⁾, Gómez Sanz, A.⁽²⁾, Llacer Morell, C.⁽³⁾, Sanz Gallur, J.⁽⁴⁾, Calvo Rigual, F.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva. ⁽²⁾ Unidad diabetes. Educadora, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva. ⁽³⁾ Unidad diabetes. Enfer-

mera, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva. ⁽⁴⁾ Endocrino adults, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva.

Introducción

La monitorización continua de glucosa intersticial (MCG) mejora la calidad de vida de niños diabéticos (DM 1) y su control metabólico. Tras la prescripción de los sistemas flash por SNS el año 2018, se ha generalizado el uso de esta tecnología. Objetivo: Valorar el impacto de los MCG en la calidad de vida de los pacientes DM 1. Correlacionar mejora en calidad de vida percibida con control metabólico, hiperglucemias e hipoglucemias percibidas. Material y método: Pacientes 6-18 años afectos DM 1 controlados en un hospital comarcal que deciden emplear la MCG con sistema flash, en tratamiento con MDI, no incluimos portadores de ISCI. Empleo de la versión española del cuestionario DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, en las versiones estado y cambio), diseñado para medir la satisfacción y el cambio en la satisfacción con el tratamiento en DM tipo 1 y 2, validados al castellano. Comparativa con ADDQoL (versión abreviada). El cuestionario se pasó en la visita inicial (versión estado) y a los 6 meses (versión cambio). Análisis de parámetros sociodemográficos, características debut, años evolución enfermedad. Estudio Hb1ac al inicio, a los 3 y 6 meses, Hb1ac estimada por sensor y datos de uso y rango del mismo a los 6 meses.

Resultados

64 pacientes con media de edad de 13,12 años (6,6-18). 46% eran mujeres. Edad media al debut 7,7 años (0,9-17,3). Debut con CAD 28%. Durante el estudio se observó reducción Hb1ac de $7,9 \pm 1,2$ a $7,6 \pm 1,2$ ($p < 0,003$), con adecuada correlación para cada paciente. La H1ac a los 6 meses se correlaciona con la Hb1ac estimada por sistema flash. Según el test ADDQoL la calidad de vida era buena o muy buena, si bien pensaban que su vida sin diabetes sería excelente. No observamos cambios en las puntuaciones medias de este test durante el seguimiento ($p < 0,68$ y $p < 0,88$ respectivamente). El cuestionario DTSQ mostró mejoría en la satisfacción a los 6 meses. Satisfacción global inicial de 26 puntos (0-36) y final de 12,3. (-18 a +18). 92% de los pacientes informaron de un cambio favorable en la satisfacción con su tratamiento. Solo 4% inicialmente estaban altamente satisfechos frente al 22,3% a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas en el grado de satisfacción según el control metabólico ni inicial ni final ($p > 0,05$). La percepción subjetiva de hiper- hipoglucemia es baja, puntuaciones medias 3,2 y 2,6 (0-6). No detectan cambios tras el uso del MCG, medias 0,63 y 0,10 (-3 a +3). No observamos correlación entre la Hb1ac y la frecuencia percibida de hipo ni hiperglucemia. El uso del sensor a los 6 meses es del 80%. El tiempo de uso medio 76,5%, estando la glucemia

en rango 41%, sobre rango 49% y bajo rango 9%. Observamos influencia del tiempo de uso del sensor y la Hb1ac a los 6 meses, obviamente también influida por % de tiempo sobre rango.

Conclusiones

La satisfacción de los pacientes afectos de DM 1 con MDI aumentó tras el uso de MCG flash. El control metabólico de la enfermedad mejoró con la intervención, aunque no observamos correlación entre el grado de satisfacción y la reducción de Hb1ac. La percepción de hiperglucemias e hipoglucemias fue baja en nuestra población. Es necesario optimizar el tiempo de uso del sensor, así como las posibilidades que ofrece para detectar mayores cambios en el control metabólico.

P2/d2d3-069 Diabetes

EVALUACIÓN DEL SISTEMA FLASH EN NIÑOS DIABÉTICOS TIPO 1 DE LARGA EVOLUCIÓN DURANTE EL PRIMER AÑO DE COBERTURA SISTEMÁTICA

Freijo Martin, C.⁽¹⁾, Bertholt Zuber, L.⁽¹⁾, Naranjo González, C.⁽¹⁾, Palenzuela Revuelta, I.⁽¹⁾, Muñoz Cacho, P.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología infantil, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁽²⁾ Servicio Cantabro de salud, Santander.

El sistema Flash de monitorización de glucosa es un método de control de glucemia cómodo, incruento y eficaz, aportando información sobre la variabilidad glucémica a lo largo del día. Este método de control de glucemia fue aprobado por nuestro Servicio de Salud en enero del 2018 para todos los niños diabéticos menores de 18 años.

Objetivo

valorar los resultados durante el primer año de uso del Sistema Flash (SFI) en aquellos pacientes que previamente usaban el método tradicional de control de glucemia capilar.

Material y métodos

Nuestra población 121 niños diagnosticados de diabetes tipo1, se descartaron 25 que iniciaron el SFI al debut, 13 que no han querido usar este sistema y 3 que usan CGMs, por lo que el estudio se realizó en los 80 restantes que previamente controlaban la diabetes con glucemias capilares e iniciaron el SFI. Se realizó un estudio retrospectivo, valorando sexo, edad al debut, tiempo de evolución de la diabetes, tratamiento insulínico, edad al inicio del SFI, HbA1c media anterior del año anterior al comienzo, HbA1c al inicio, 3-6 -12 meses, numero de glucemias capilares para confirmación de valores extremos (hipo ó hiper), anotación de insulina y raciones de H. de carbono, nivel de satisfacción y problemas presen-

tados con este sistema. El análisis estadístico se realizó mediante SPSSv20.

Resultados

80 pacientes, 49% (39) varones, edad media $13,55 \pm 3,16$ años (5,2-19), tiempo de evolución de la diabetes $6 \text{ años} \pm 3,21$, edad media al debut $7,5 \pm 3,63$ años, tratamiento insulínico 70% (56) múltiples dosis, 16% (13) usan catéteres subcutáneos (Insuflo*, I-Port*) y 14% (11) ISCI, edad de inicio del SFI $12,28 \pm 3,31$, HbA1c media previa al uso del SFI $7,58 \pm 0,75$, HbA1c al inicio $7,69 \pm 1$, HbA1c a los 3 meses $7,58 \pm 0,97$, HbA1c a los 6 meses $7,54 \pm 0,8$, HbA1c a los 12 meses $7,73 \pm 0,91$, porcentaje de glucemias capilares realizadas 25% (20) no realizan ninguna, 31,2% (25) ocasionalmente (1-2/14 días), 21,3% (17) 1-2 semana y 22,5% (18) ante situaciones de hiper/hipo, en estos últimos incluyen los que reciben el tratamiento con ISCI. Anotan las dosis de insulina el 42,5% (34), el 33,75% (27) no anotan nada y un 23,75% (19) ocasionalmente. Estado de satisfacción de este sistema es bueno en el 86,3% (69). No han tenido problemas con este método de control 82,5% (66), despegarse antes de los 14 días 15% (12), reacción alérgica 1,25% (1) y falta de suministro 1,25% (1).

Conclusiones

El sistema Flash de control de glucemias es un método seguro y bien aceptado para el control de la glucemia, mejorando la calidad de vida del paciente y la familia, no obstante el impacto sobre la HbA1c solo se observa en los primeros 6 meses probablemente por la novedad del sistema.

P2/d2d3-070 Diabetes

ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES NO AUTOINMUNE DIAGNOSTICADA DURANTE LA INFANCIA Y JUVENTUD

Llena Isla, P.⁽¹⁾, Bosch Muñoz, J.⁽¹⁾, Mizab Mellah, C.⁽²⁾, Hernández García, M.⁽²⁾, Gutiérrez Carrasquilla, L.⁽²⁾, Escuer Morell, M.J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. ⁽²⁾ Endocrinología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Objetivos

Determinar la etiopatogenia de la diabetes mellitus no autoinmune diagnosticada en nuestra población joven, a fin de mejorar su tratamiento actual y su manejo futuro.

Material y método

Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 no autoinmune en nuestro hospital durante 2007-2017 en menores de 20 años. A través de una anamnesis, análisis de sangre y orina se han recogido las siguientes varia-

bles: género, etnia, medidas antropométricas, antecedentes familiares de DM, enfermedades asociadas, características del debut, bioquímica general, péptido C sérico y estimulado en orina, tratamiento y haplotipo HLA. En todos ellos se han analizado de nuevo los anticuerpos típicos (Anti-GAD y Anti IA2), y además los anticuerpos del transportador de zinc (no analizados al debut). Se han excluido los que han presentado positividad para alguno de ellos y al resto se les ha realizado el estudio genético.

Resultados

De un total de 282 pacientes con debut de diabetes, se han encontrado sólo 16 con autoinmunidad negativa (5,7%), excluyendo a tres de ellos por presentar posteriormente los Ac anti transportador de zinc positivos. Esta población presenta predominio de sexo masculino (4:13) y una evolución de la enfermedad de tres o más años (76,9%). La forma clínica más frecuente de presentación al debut ha sido la hiperglucemia cetósica (47,1%) seguido de la cetoacidosis (23,5%) con valores de media de HbA1c de 11,9 % (7,8-15,4%), realizada a través de cromatografía de intercambio iónico. Se ha determinado la reserva pancreática a través del cociente péptido C/Cr, definiendo el límite en $\geq 0,53 \text{ nmol/mmol}$ (según artículos publicados). Según este, el 52,9% de los pacientes aún presentan reserva pancreática en el momento del estudio. Desde el punto de vista del HLA, un total de 12 pacientes (70,6%) presentan HLA de riesgo (5 heterocigotos para DR3-DQ2.5, 2 para DR4-DQ8 y 5 heterocigotos compuestos con DR3 y DR4). No hemos encontrado ningún portador de HLA del tipo protector. De los pacientes a los que se les ha solicitado el estudio genético hasta el momento, uno ha dado positivo para MODY 3 (HNF1A).

Conclusiones

La diabetes más prevalente en la juventud es la DM tipo 1, siendo la autoinmunidad la causa más frecuente. Cuando la determinación de estos anticuerpos es negativa, es importante la realización de más estudios para poder filiar la causa, ya que implica repercusiones importantes en el tratamiento y en el pronóstico. La reserva pancreática y la ausencia de HLA de riesgo son las características más importantes a la hora de decidir si solicitar el estudio genético en los pacientes afectados de diabetes mellitus no autoinmune. Al presentar uno de nuestros pacientes estudio genético positivo para MODY, se justifica la importancia de estos estudios en esta población.

Bibliografía: E.J Besser R, Ludvigsson J, Jones A.G, McDonald T, Shields B, Knight B and Hattersley. (2011). Urine C-Peptide Creatinine Ratio Is a Noninvasive Alternative to the Mixed-Meal Tolerance Test in Children and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34 (3) 607-609. doi: 10.2337/dc10-2114.

P2/d2d3-071 Diabetes**SUPLEMENTACIÓN DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1, ¿MEJORA EL CONTROL GLUCÉMICO?**

Alonso Rubio, P.⁽¹⁾, Rodríguez Delhi, C.⁽²⁾, Mayoral González, B.⁽¹⁾, Huidobro Fernández, B.⁽³⁾, Travieso Suárez, L.⁽¹⁾, Riaño Galán, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital San Agustín, Avilés. ⁽³⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción

La vitamina D además de su papel clásico regulando la absorción intestinal del calcio y favoreciendo la salud ósea, juega una función importante en la modulación del sistema inmune. Existen numerosos estudios epidemiológicos que vinculan el déficit de vitamina D con enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Se ha descrito que suplementar el déficit de vitamina D, en pacientes con DM1, podría mejorar el control glucémico y favorecer la sensibilidad a la insulina. En niños con DM1 la prevalencia de déficit de vitamina D es mayor que la población general variando entre el 15,6% y el 90%, sin embargo, aún se desconoce los efectos a largo plazo de suplementar el déficit de vitamina D, en niños y adolescentes con DM1.

Objetivos

Analizar las características epidemiológicas, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), las necesidades de insulina y los niveles de vitamina D de aquellos pacientes con DM1, en los que se constata déficit de vitamina D, durante el seguimiento y comparar los cambios que se producen en el control glucémico y los niveles de vitamina D a corto plazo.

Material y métodos

Datos obtenidos de las consultas externas de la unidad de Diabetes Infantil de un hospital de tercer nivel. Criterios de inclusión: pacientes con DM1, menores de 18 años, con evolución de la enfermedad mayor de 1 año, que no hubieran recibido suplementación con vitamina D posterior al diagnóstico de DM1 y que tras constatarse déficit de vitamina D, en control analítico anual, en periodo invernal, se suplementase con colecalciferol hasta la llegada del verano. La indicación de suplementar con vitamina D y la dosis administrada, fue realizada a criterio del especialista pediátrico. La HbA1c previa a la suplementación se obtuvo mediante la media de 4 controles trimestrales anteriores, la HbA1c posterior, en la visita en consulta 6 meses después de iniciada la misma y los niveles de vitamina D en el siguiente control analítico anual. Estadística descriptiva y comparativa aplicando test estadístico correspondiente.

Resultados

La muestra la conformaban 23 pacientes, 47,8% hombres, con una edad media de $11,52 \pm 3,07$ años, tiempo transcurrido desde el debut: $4,26 \pm 2,67$ años. El 82,6% recibía tratamiento con múltiples dosis de insulina y el 17,4% con infusión subcutánea continua de insulina. El 100% pacientes presentaban déficit moderado de vitamina D ($10-30$ ng/ml), con una media de $18,84 \pm 4,27$ ng/ml, la HbA1c media era $7,31 \pm 0,74\%$ y las necesidades de insulina eran $0,88 \pm 0,39$ UI/Kg/día. 6 meses después de iniciar la suplementación, el valor medio de HbA1c era de $7,38 \pm 1,15\%$ y las necesidades de insulina eran de $0,88 \pm 0,38$ UI/Kg. Un año después, el nivel medio de vitamina D fue de $21,7 \pm 6,91$ ng/ml, presentando suficiencia de vitamina D ($30-100$ ng/ml), únicamente un paciente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el valor de HbA1c o en las necesidades de insulina, pero si en el valor de vitamina D ($p: 0,007$).

Conclusiones

No se constató diferencias en la HbA1c o en las necesidades de insulina, tras finalizar la suplementación con vitamina D. En el control anual posterior, de forma estadísticamente significativa los pacientes presentaban unos niveles de vitamina D mayores, aunque excepto un paciente el resto continuaban presentando déficit moderado de vitamina D.

P2/d2d3-072 Diabetes**DIABETES MELLITUS MONOGENICA EN GRAN CANARIA: PREVALENCIA, CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA**

Novoa Medina, Y.⁽¹⁾, Quinteiro González, S.⁽¹⁾, Domínguez García, A.⁽¹⁾, Cordero Jorge, V.⁽¹⁾, Alemán Rodríguez, S.⁽¹⁾, García, L.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas, Las Palmas. ⁽²⁾ Genética Clínica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas, Las Palmas.

Objetivos

Valorar la prevalencia y las características de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus (DM) monogénica en nuestra unidad.

Material y métodos

Los datos se obtuvieron mediante valoración retrospectiva de las historias de los pacientes actualmente en seguimiento y con diagnóstico confirmado de DM monogénica. El estudio genético se solicitó a aquellos pacientes en los que su comportamiento clínico, antecedentes familiares y ausencia de autoinmunidad nos hizo sospechar la presencia de DM monogénica. El cálculo de prevalencia se realizó

teniendo en cuenta que en la actualidad seguimos a 284 pacientes con DM en nuestra unidad.

Resultados

Encontramos 9 pacientes con diagnóstico confirmado de DM monogénica. 5 por afectación en el gen *GCK* (casos 1-5)(55,5%), 1 en *HNF4?* (caso 6) (11,1%), 1 en *HNF1?* (caso 7) (11,1%) 1 en *HNF1β* (caso 8) (11,1%) y 1 con DM neonatal y disomía uniparental del Cromosoma 6 (caso 9) (11,1%). De ellos, 3 presentan mutaciones no descritas previamente: caso 1 (c.1373_1384del(p. Lys458_Cys461del), caso 6 (c.17G>A en heterocigosis) y caso 7 (dos variantes en heterocigosis (c.79A>C(p.Ile27Leu) y c.1460G>A(p. Ser487Asn)). 5 de ellos tienen antecedentes familiares de DM (4 de ellos al menos en dos generaciones): casos 1,2,4,5 y 7. En el caso 3 no está recogido en la historia, y los casos 6, 8 y 9 no los refieren. -Edad media de diagnóstico: 7,15 años (rango:1,9-13) -En los casos 1-5, el diagnóstico se realizó por presentar glucemias en ayunas >125 mg/dl. Ninguno ha presentado HbA1c>6.5%. El caso 6 presentó hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo en los primeros días de vida, para posteriormente presentar un metabolismo hidrocarbonado normal hasta los 12 años de edad, momento en el que se objetivó glucemia tras SOG >200 mg/dl. En la actualidad presenta hiperglucemia moderada, y está en tratamiento con metformina. El caso 7 acudió por presentar cifras de glucemia >125 mg/dl, con HbA1c normal. Tras elevación de las cifras de glucemia recientemente (HbA1c: 7.2%), se inició tratamiento con sulfonilureas orales (glimepiride, 1 mg/24h). El caso 8 llegó a nuestra unidad desde nefrología, donde era controlado por presentar quistes renales, insuficiencia hepato-renal y recibir trasplante hepato-renal. Presentó cifras de glucemia en rango diabético, por lo que ha necesitado tratamiento con insulina sc. El caso 9 debutó en período neonatal. Tras tratamiento durante 2 semanas, ha presentado valores de glucemia normales, sin tratamiento, hasta los 8,6 años de edad. En ese momento presentó glucemia en ayunas de 139 mg/d y HbA1c de 6.8%, por lo que se inició tratamiento con sulfonilureas orales (glimepiride, 1 mg/24h) -Sólo tenemos información sobre HLA en 5 pacientes. Los casos 1-3, 6 y 7. De ellos, un 60% (3 pacientes) presentan DQB1*02 ó 03 y un 20%(2) presenta DRB1*03 ó 04, frente a un 99% y un 90% respectivamente de nuestra población con DM1 y autoinmunidad positiva. -La prevalencia de DM monogénica estimada en nuestra población es de un 3,2%.

Conclusiones

La prevalencia estimada de DM monogénica entre nuestra población con DM es 3,2%, similar a la descrita por otros autores El gen que presenta afectación con mayor frecuencia en nuestra mues-

tra es *GK* (5) El bajo número de pacientes limita las. Conclusiones de este estudio. Aun así, los hallazgos al respecto del HLA sugieren que podría ser útil a la hora de realizar el diagnóstico diferencial en pacientes con DM y autoinmunidad negativa.

P2/d2d3-073 Diabetes

DEBUT DE DIABETES MELLITUS EN NIÑOS, ¿INFLUYE LA EDAD AL DIAGNÓSTICO?

Fernández Rodríguez, A.N.⁽¹⁾, Fernández Villar, A.M.⁽¹⁾, Regueras Santos, L.⁽¹⁾, Quiroga González, R.⁽¹⁾, Martínez Badás, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio Pediatría, Complejo Asistencial de León, León.

Objetivos

Describir y comparar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que debutan con diabetes mellitus según su rango de edad al diagnóstico.

Material y métodos

Se realiza estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de debut diabético en un hospital de tercer nivel entre los años 2007 y 2017. Se dividen a los pacientes en 3 grupos por rango de edad al diagnóstico (Grupo: 1 0-4 años; Grupo 2: 5-9 años y Grupo 3: 10-13 años). Se analizan variables epidemiológicas, clínicas y analíticas. La estadística se realiza con el programa informático SPSS.

Resultados

Se conforma una cohorte de 64 pacientes. El Grupo 1 estaba formado por 10 pacientes (15,6%), con una edad media de 2,75+/-1,16 años, siendo el 60% varones. El Grupo 2 constaba de 31 niños (48,4%), con una edad media de 7,22+/-1,52 años, 45,2% varones y el Grupo 3 con 23 niños (35,9%) y edad media de 11,74+/-1,29 años, siendo el 52,1% varones. Se compararon los síntomas al diagnóstico y el tiempo de evolución de los síntomas en los diferentes grupos no encontrando diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, en el grupo 1 ingresaron inicialmente en UCIP el 60% respecto al 22,6% y 26,1% en los otros grupos (p<0,05). En el grupo 1 el 66,7% presentaba acidosis metabólica leve y el 33,3%, grave. En el Grupo 2 se evidenciaba acidosis metabólica leve en el 30%, moderada en el 40% y grave en el 30%. En el Grupo 3 el 40% tenían acidosis metabólica leve, el 40% moderada y el 20%, grave. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo medio de ingreso por grupos de edad (6,56+/-3,24 días; 6,9+/-2,26 días; 5,78+/-2,56 días). La hemoglobina glicosilada media (HbA1c) al debut por grupos fue de 9,02+/-1,53%; 11,19+/-2,79% y 11,58+/-2,57%, respectivamente.

En relación con variables analíticas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de glucosa y cuerpos cetónicos. Los pacientes del grupo 1 precisaron más unidades de insulina por kg de peso de forma significativa.

Conclusiones

La presentación del debut diabético en los niños de nuestra muestra no presenta diferencias a nivel clínico ni analítico en los diferentes grupos de edad. Sí evidenciamos diferencia en la gravedad de la presentación puesto que los niños de menor edad ingresan en UCIP de forma inicial más frecuentemente y necesitan más unidades de insulina por kg de peso que los de mayor edad a pesar de que sus niveles de hemoglobina glicosilada son menores. Los niños con mayor porcentaje de peso perdido como consecuencia de la enfermedad presentaban cifras mayores de insulina en sangre.

P2/d2d3-074 Diabetes

VALORACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN Y RESULTADOS CLÍNICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 USUARIOS DEL SISTEMA PLGS MINIMED 640G®

Suárez-Ortega, L.⁽¹⁾, Molina-Giraldo, P.⁽¹⁾, Cardona-Hernández, R.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Diabetes, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Introducción

La terapia con bomba acoplada a sensor ha evidenciado una reducción de los niveles de HbA1c sin un aumento en el tiempo en hipoglucemia. Estos resultados están en relación con una adherencia de uso de más del 60% del tiempo. El sistema Minimed 640G® ha demostrado que es efectivo en la mejora del tiempo en rango (TIR) así como la reducción de la gravedad y duración de la hipoglucemia. No obstante, existe poca evidencia sobre datos en vida real en relación a la configuración del sistema y su relación con los resultados glucémicos alcanzados.

Sujetos y métodos

Estudio retrospectivo en el que se analizaron características clínicas y descarga de datos en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con el sistema MiniMed 640 acoplado a sensor con suspensión en predicción de hipoglucemia (PLGS). Se analizaron 2 semanas de datos mediante el software CareLink® PRO de 22 sujetos en la visita clínica realizada entre septiembre y diciembre de 2018.

Resultados

Edad media $10,5 \pm 3,9$ años (rango 2,3-17); sexo (59%?/41%?); tiempo de evolución diabetes $6,50 \pm$

$3,58$ años (1,3-14,1). Tiempo desde que comenzó a usar terapia bomba-sensor integrada $1,7 \pm 1,18$ (0,1-1,7). HbA1c $6,41 \pm 0,66\%$ (5,5-7,7%). Requerimientos de insulina $0,8 \pm 0,2$ U/kg/día (0,51-1,17). Tasa basal $34,4 \pm 8,79\%$ (23-53%) de la dosis total diaria (DTD). Total bolus/día $8,3 \pm 2,6$ (4,9-15,5). Bolus manual vs. Bolus Wizard $0,4$ vs. $7,9$ (0-2,4 vs. 4,9-13,7). Bolus ingesta vs. corrección $75,9\%$ vs $73,5\%$ (51-92% vs. 29,1-99,1%). Promedio de glucosa del sensor $155,9 \pm 18,81$ mg/dl (118-206). Desviación estándar de glucosa del sensor $60,5 \pm 11,22$ mg/dl (32-80). % TIR $54 \pm 12,66\%$ (30-86). % <70 mg/dl $5,82 \pm 5,35\%$ (0-18); % >180 mg/dl $40,18 \pm 13,70\%$ (10-67). Sujetos con TIR $>70\%$: 9,0%; con TIR $>60\%$ 28%; con TIR $>50\%$ 63%; Límite bajo día (mg/dl): $64,4 \pm 8,0$ (55-80); Límite bajo noche (mg/dl): $64,7 \pm 8,3$ (55-80); Uso del sensor $79,9 \pm 15,1\%$; Duración de suspensión (h): $3,66 \pm 1,85$; Duración suspensión antes del límite bajo (h): $3,45 \pm 1,70$; Duración suspensión en límite bajo (h): $0,21 \pm 0,42$; Se correlacionó HbA1c y TIR con valor configurado de límite bajo, uso del sensor, número de bolus totales/correctores/comida/wizard, porcentaje de basal/bolus y tiempo de utilización de la terapia, sin encontrarse correlaciones significativas.

Conclusiones

El sistema PGLS es efectivo para lograr alcanzar el objetivo glucémico $<7\%$, establecido en las Guías Clínicas de la ISPAD 2018 e incrementar el TIR. El trabajo en población seleccionada sugiere que no hay un tipo de configuración generalizable a todos los pacientes y por tanto el ajuste de la terapia debe ser individualizable.

P2/d2d3-075 Suprarrenal

INCIDENCIA DE SOBREPESO/OBESIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FORMAS CLÁSICAS POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

Sanz Fernández, M.⁽¹⁾, Mora Sitja, M.⁽¹⁾, Carrascón González-Pinto, L.⁽¹⁾, González Ruiz De León, E.⁽¹⁾, Rodríguez Arnao, D.⁽¹⁾, Rodríguez Sánchez, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Objetivos

Analizar la incidencia de sobrepeso/obesidad en una cohorte de pacientes con forma clásica por déficit de 21 hidroxilasa (21OHD). Correlacionar el tratamiento con el desarrollo de sobrepeso/obesidad.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluye a los pacientes con formas clásicas por 21OHD seguidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital entre los años 1990 a 2015, desde el período neonatal hasta la edad adulta. Se define sobrepeso como IMC $>1,32$ DE

y obesidad por $\text{IMC} > 2 \text{ DE}$ (tablas de Crecimiento de 1988).

Resultados

49 pacientes incluidos [39 forma pérdida salina (PS) y 10 forma virilizante simple (VS)]. De los 39 pacientes con PS, 28 son varones y 11 mujeres. De los 10 afectados de forma VS, 7 son varones y 3 mujeres. En las mujeres, el Z-score del IMC al año de vida es $-1,02 \pm 1,11$, a los dos años $-0,40 \pm 0,80$ y a los 3 años $-0,04 \pm 0,65$. En los varones, el Z-score del IMC al año de vida es $-0,43 \pm 1,11$, a los 2 años $0,16 \pm 1,16$ y a los 3 años $0,90 \pm 1,42$. Las dosis medias de hidrocortisona recibidas fueron $18,11 \pm 5,00 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ al año de vida, $16,48 \pm 4,17 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a los 2 años y $15,66 \pm 3,45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a los 3 años. Las dosis medias de fludrocortisona en el grupo PS fueron $0,08 \pm 0,02 \text{ mg/día}$ y en VS $0,02 \pm 0,02 \text{ mg/día}$. En los primeros 3 años de vida, en nuestra cohorte de 49 pacientes no existe sobrepeso ni obesidad salvo en 4 pacientes varones (1 VS y 3 PS). El IMC que presentaron estos 4 pacientes a los 3 años fue $+2,9$, $+2,95$, $+3,15$ y $+4,3 \text{ DE}$, respectivamente. Estos pacientes no recibían dosis superiores de hidrocortisona ni asociaban talla baja. Han alcanzado la pubertad 18/49 pacientes. El Z-score del IMC en las mujeres al llegar a la pubertad es $-0,11 \pm 1,34$ y en los varones $1,14 \pm 2,05$. El Z-score del IMC en los pacientes afectados de forma PS es $0,52 \pm 1,00$ y en los afectados de forma VS es $1,14 \pm 2,62$. Las dosis medias de hidrocortisona en la pubertad son $17,12 \pm 3,92 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y las de fludrocortisona $0,06 \pm 0,03 \text{ mg/día}$ (PS $0,07 \pm 0,03 \text{ mg/día}$ y VS $0,03 \pm 0,00 \text{ mg/día}$, $p=0,013$). De nuestra cohorte, 15 pacientes han llegado a edad adulta. El Z-score del IMC en los varones es $1,01 \pm 2,12$ y en las mujeres es $-0,16 \pm 1,10$. Si se analiza según la forma clínica, en los pacientes con forma PS es $0,09 \pm 1,09$ y en los VS es $1,41 \pm 2,61$. En la edad adulta, las dosis medias de hidrocortisona son $15,27 \pm 3,68 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y las de fludrocortisona $0,075 \pm 0,031 \text{ mg/día}$ (PS $0,08 \pm 0,02 \text{ mg/día}$ y VS $0,04 \pm 0,01 \text{ mg/día}$, $p=0,020$). Se ha encontrado una correlación inversa entre la dosis de hidrocortisona recibidas en los 3 primeros años de vida y el IMC en la edad puberal ($\text{Rho Spearman} = -0,549$, $p=0,034$). No se ha encontrado relación entre la dosis de hidrocortisona recibidas posteriormente y el IMC presentado en la edad adulta. Existe una correlación inversa entre las dosis de fludrocortisona empleadas en la pubertad ($\text{Rho Spearman} = -0,606$; $p=0,048$) y durante la edad adulta ($\text{Rho Spearman} = -0,478$; $p=0,098$) y el IMC en la edad adulta.

Conclusiones

El Z-score del IMC de nuestra cohorte se sitúa en rango de normopeso en la mayoría de los pacientes. No se ha encontrado correlación entre las dosis de hidrocortisona y el IMC en la edad adulta. Las dosis de fludrocortisona parecen ejercer un efecto beneficioso sobre el IMC en la edad adulta.

P2/d2d3-076 Suprarrenal

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA EN RECIÉN NACIDOS EN NUESTRA CASUÍSTICA

Jiménez Cabeza, S.⁽¹⁾, Martín Talavera, M.⁽²⁾, García García, E.⁽²⁾, Gómez Gila, A.L.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁽²⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivos

Clásicamente hemos distinguido dos formas de presentación clínica en recién nacidos con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa, la forma pierde-sal (PS) y la virilizante simple (VS). Sin embargo, en ocasiones nos podemos encontrar con formas de presentación atípica o intermedias en neonatos con esta enfermedad.

Material y métodos

Estudio descriptivo de los recién nacidos atendidos en nuestro centro en los últimos 27 años con diagnóstico de déficit de 21 hidroxilasa.

Resultados

Se presenta una serie de 20 casos diagnosticados de HSC clásica: cuatro formas virilizantes simples, en las que no se constataron ningún hallazgo clínico-analítico patológico derivado de déficit hormonal, pero sí de hiperandrogenismo; y 16 formas pierde sal.

De los casos con la forma PS, 14 manifestaron clínica por déficit adrenal de forma precoz y virilización genital. En los dos casos restantes la clínica de insuficiencia suprarrenal fue muy sutil, tardía y sin ambigüedad genital. Al analizar los 16 casos clasificados como pierde-sal por género encontramos que todos los varones (ocho) debutaron durante el periodo neonatal con síndrome PS. Por otra parte, de las ocho mujeres con HSC pierde-sal, seis de ellas debutaron en el periodo neonatal y las otras dos iniciaron la clínica del déficit glucomineral-corticoideo a los tres o cuatro meses de edad.

Además de las que iniciaron el síndrome PS en la etapa neonatal, la mitad presentaron genitales ambiguos al nacimiento y la otra mitad virilización genital sin ambigüedad.

Comentarios

Los resultados obtenidos nos sugieren que la HSC secundaria al déficit de 21 hidroxilasa en neonatos tiene un espectro de expresión clínica variable encontrado casos con mayor androgenización y déficit mineral-corticoideo y otros casos atípicos con una clínica menos abrupta y precoz.

P2/d2d3-077 *Miscelánea***SÍNDROME DE NOONAN: CASUÍSTICA EN UN HOSPITAL EN LA ÚLTIMA DÉCADA**

Bahillo Curieses, M.P.⁽¹⁾, Moreno Carrasco, J.L.⁽¹⁾, Serrano Vallés, C.⁽²⁾, Bartolomé Albistegui, M.J.⁽¹⁾, Melero González, A.⁽³⁾, Rellán Rodríguez, S.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría- Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.* ⁽²⁾ *Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.* ⁽³⁾ *Pediatría-Neurología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.* ⁽⁴⁾ *Pediatría-Cardiología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.*

Objetivos

El Síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante con expresividad variable, caracterizada por asociar talla baja, dismorfias faciales, cardiopatía y criptorquidia en varones. Su incidencia es de 1/1.000-2.500 recién nacidos. El objetivo del estudio fue conocer las características de la población con SN seguida en nuestro Centro, analizando variables epidemiológicas, clínicas y genéticas estableciendo las alteraciones más prevalentes en nuestro medio.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo mediante análisis de las historias clínicas de los pacientes con sospecha de SN que realizan seguimiento en nuestro Centro desde el año 2009 hasta la actualidad. Se recogieron variables de tipo epidemiológico, clínico y genético.

Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 12 pacientes con sospecha de SN (67% (n=8) varones y 33% (n=4) mujeres). La edad media al diagnóstico fue de 8,47 +/- 4,96 años (9 meses- 14,58 años). Todos los pacientes presentaban el fenotipo característico. El signo guía en prácticamente todos los casos fue el hipocrecimiento. Dos de ellos (17%) reciben y/o han recibido tratamiento con hormona de crecimiento por un déficit asociado. El 58% (n=7) presentaron patología cardíaca, siendo la más frecuente la estenosis pulmonar (71%; n=5), seguida de insuficiencia aórtica (14%; n=1) y de comunicación interauricular (14%; n=1). En un 75% (n=9) se encontraron alteraciones esqueléticas (*cutibitus valgus* 100 % (n=9), *pectus excavatum* 55% (n=5), escoliosis 22% (n=2) y pie equino varo 11% (n=1)). Se constató patología tiroidea en un 17% (n=2). Las alteraciones genitourinarias estuvieron presentes en un 58% (n=7) de los pacientes (criptorquidia 57% (n=4), hernia inguinal 28% (n=2) e hidrocele + varicocele 14% (n=1)). Sólo un 41% (n=5) presentaban alteraciones cutáneas en forma de manchas café con leche. Las alteraciones oftalmológicas que afectan a la agudeza visual

fueron halladas en un 41 % (n=5) de ellos. Con respecto al estudio genético, se realizó confirmación diagnóstica en el 83% (n=10); hallándose como mutación más frecuente la del gen PTPN11 en un 50% (n=5), seguida de SOS 1 y MAP2K1 con 10% (n=1) en cada una de ellas, y en el resto (30%, n=3) se encontraron variantes de significado incierto. En un 17% (n=2) de la serie queda pendiente la confirmación diagnóstica mediante resultados de estudio genético.

Conclusiones

Comparando nuestra serie de casos con la literatura científica, observamos ciertas similitudes. 1.-El hipocrecimiento sumado al fenotipo característico sigue siendo el signo más prevalente, seguido de la cardiopatía (siendo la estenosis pulmonar la alteración cardíaca más frecuente). 2.- De las distintas alteraciones genéticas halladas, la mutación en el gen PTPN11 sigue siendo la más habitual, aunque cabe destacar el hallazgo de nuevas variantes de significado incierto que se correlacionan fenotípicamente con el SN pudiendo cobrar más importancia en un futuro próximo.

P2/d2d3-078 *Miscelánea***EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA CREACIÓN RECIENTE DE UNIDAD DE ATENCIÓN A MENORES TRANSEXUALES**

Garzón Hernández, V.⁽¹⁾, Trujillo Caballero, L.⁽¹⁾, Hoyos Gurra, R.⁽¹⁾, Peinado Garrido, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*

Objetivo

La asistencia sanitaria a niños transexuales en nuestra comunidad ha evolucionado en los últimos años y los recursos se han reorganizado. Consecuencia de ello es creada la Unidad de Atención a Niños Transexuales en nuestro hospital en el año 2017. Con el objetivo de evaluar la atención facilitada a estas personas, especialmente en lo concerniente a resultados, grado de satisfacción y posibles dificultades encontradas, se confecciona la base de datos que a continuación se expone.

Método

Se recoge una muestra retrospectiva de menores transexuales atendidos entre enero 2016 y 2019, recogiendo las siguientes variables: edad de toma de contacto con la unidad, grado de pubertad en la primera visita (Tanner), tratamiento actual, aparición de efectos adversos desde el comienzo del mismo, abandono del tratamiento, grado de satisfacción.

Resultados

Se recogieron un total de 34 menores (N= 34) transexuales durante dicho periodo, todos ellos

menores de 16 años. De ellos 56% son niños transexuales (19) y el 44% niñas transexuales (15). La mediana de edad es de 12 años y del estadio de Tanner es de III. Un 26,5% de los pacientes (9 menores) son prepúberes, mientras que un 23,5% (8) ya ha alcanzado el estadio V en la primera visita. A nivel terapéutico, no han iniciado tratamiento médico el 32% (11) de los pacientes y se ha tenido que retirar en un solo caso (3% del total de la muestra) por elección del menor. Actualmente siguen tratamiento bloqueante con triptorelina exclusivamente el 17% (6) de los niños, mientras que 14 de ellos (el 41%) se encuentra ya con terapia hormonal cruzada (THC), 4 casos con estradiol, 10 con testosterona. Un 6% (2) han sido remitidos ya a unidades de adultos. Por otro lado, refiriéndonos a efectos de la medicación, un 22% de los menores con terapia (5) presentaron problemas como labilidad emocional, disminución del rendimiento escolar, depresión etc. Se comunicó un caso de sofocos. En 13% (3) de los casos se desarrolló acné y en un 9% (2) se hallaron alteraciones analíticas (poliglobulia...) de carácter generalmente leve. Por último, a nivel de satisfacción, la gran mayoría de los pacientes y familias lo refirieron como alto o muy alto, observándose como la satisfacción aumenta al iniciar la terapia hormonal cruzada y aparecer los caracteres sexuales secundarios con los que se identifican. Conclusión: La creciente demanda de atención a menores en las UAPT supone un reto para los pediatras endocrinos de cara a satisfacer de forma adecuada las necesidades de estos menores. El nivel de satisfacción observado es alto, con buena tolerancia a la THS. Destaca la buena adherencia al tratamiento, mantenida a lo largo de la terapia, con solo un abandono del mismo.

P2/d2d3-079 *Miscelánea*

ESTUDIO PSICOSOCIAL EN PACIENTES CON INCONGRUENCIA DE GÉNERO PRE Y POST TRATAMIENTO CON TERAPIA HORMONAL

García De Pablo, I.⁽¹⁾, López De Lara, D.⁽¹⁾, Pérez Rodríguez, O.⁽¹⁾, Forrester Zapata, D.⁽¹⁾, Cuellar, I.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁽²⁾ Psicología Infantil, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Objetivos

Evaluar el estado psico-social de los pacientes que acuden a consulta de endocrinología pediátrica por incongruencia de género. Evaluar el impacto en este sentido del tratamiento hormonal después de un año.

Material y métodos

Es un estudio prospectivo de base poblacional sobre adolescentes con incongruencia de género que acuden a Endocrinología infantil del HCSC

durante 2018-2019. Se seleccionan 2 controles por paciente (sujetos sin incongruencia de género) que serán reclutados en la consulta. N=24 pacientes (7 MtF y 16 FtM) de entre 14-18 años (+48 controles) en los que se inicia tratamiento con terapia hormonal (bloqueadores/THC). Se recogen datos demográficos, médicos y de identidad sexual. Escala UTRECHT, Cuestionario de capacidades y dificultades (SQD), APGAR familiar, escala STAI (estado y rasgo), escala BDI.

Resultados

Tras el año de seguimiento podemos concluir que existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en escala BDI (grado de depresión), en grado de ansiedad evaluado mediante escala STAI (rasgo/estado) y en el grado de disforia medido con la escala Utrecht. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de cohesión familiar evaluado mediante el APGAR familiar.

Conclusiones

Tras un año de seguimiento de adolescentes con incongruencia de género tratados con terapia hormonal podemos concluir que encontramos mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes al disminuir de forma estadísticamente significativa su grado de estrés, ansiedad y depresión, disminuyendo su estigmatización y aumentando la confianza en sí mismos. Por todo ello y en base a nuestros resultados creemos que el inicio de tratamiento hormonal precoz en estos pacientes tiene efectos positivos desde el punto de vista psicosocial.

P2/d2d3-080 *Miscelánea*

IMC MATERNO EN EL INICIO DE LA GESTACIÓN Y SU RELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO, PARTO Y LA ANTROPOMETRÍA DEL RECIÉN NACIDO

Naranjo González, C.⁽¹⁾, Cabero Pérez, M.J.⁽¹⁾, Gómez Acebo, I.⁽²⁾, Gortazar Arias, M.P.⁽¹⁾, Bertholt Zuber, M.L.⁽¹⁾, Merino Fernández, A.I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁽²⁾ Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción

La obesidad es una epidemia en aumento en toda la sociedad, incluyendo las mujeres embarazadas, y sabemos que este exceso de peso durante la gestación podría aumentar la incidencia de complicaciones en la madre y el recién nacido (RN).

Material y métodos

Se mide y pesa a todas las gestantes que acuden a nuestro hospital a la realización de la ecografía del primer trimestre, alrededor de la 12 semana de gestación (SG) durante un año (marzo 2017-marzo

2018) y se calcula su IMC. Tras el parto se revisan las historias clínicas de la madre y el RN. Nuestro objetivo es conocer si existe relación entre el IMC al inicio de la gestación y complicaciones en el parto, en el RN y su antropometría al nacimiento.

Resultados

Se obtiene el IMC de 2084 gestantes, media IMC 24.01 (rango 15.47-51.37), el 58% (1207) de las gestantes presentaba normopeso (IMC 18.5-24.9), 25.6% (534) sobrepeso (IMC 25-29.9), 10.3% (214) obesidad grado I (IMC 30-34.9), 3.7% (78) obesidad grado II (IMC 35-39.99) y 0.8% (17) obesidad grado III (IMC ≥ 40), el 1.6% (34) presentaba bajo peso (IMC ≤ 18.5). Se revisaron las historias clínicas de 137 gestantes y su descendencia. Se excluyeron 6 abortos tardíos, todos ellos en mujeres con IMC >30 , y 11 partos fuera de nuestro hospital. Edad materna 32.95 ± 5.13 años (18-44). IMC 27.69 ± 5.88 (18.03-40.20), 13.5% con sobrepeso y 43.7% con obesidad. Peso medio 72.98 ± 16.51 kg (44-121) y talla 162.4 ± 6.4 cm (150-180 cm). Tabaco gestacional 10.3%. Encontramos relación entre mayor IMC materno y mayor tabaquismo gestacional. Tasa de gemelares 4.8%. Revisamos 126 RN, 55% varones/45% mujeres. Embarazos espontáneos el 98%, sin relación significativa entre necesidad de técnicas de reproducción y el IMC materno, y sí con mayor edad materna. Diabetes gestacional controlada con dieta en el 8.3% (10), presentando el 50% de estas gestantes obesidad y el 30% sobrepeso. 1 caso de tolerancia deteriorada a hidratos de carbono y 1 de diabetes gestacional controlada con insulina, ambas gestantes con IMC >35 . Partos espontáneos 67.5%, inducidos 32.5%. Terminación eutócica 59.5%, instrumental ventosa 10.3%, fórceps 3.2%, cesárea 27%. Encontramos correlación significativa ($p < 0.01$) entre mayor IMC materno y terminación no eutócica (instrumental o cesárea). Anestesia epidural 85%, raquídea 11%, general 1.6%, local 1.6%, no anestesia en el 0.8%. Edad gestacional media $39 + 4$ SG ± 1.68 (30+6 – 41+5). Peso RN 3242 ± 507 gr (SDS -0.05 ± 1.12). Longitud RN 49.46 ± 2.24 cm (SDS -0.05 ± 1.08 cm). PC RN 34.46 ± 1.45 cm (SDS 0.03 ± 1.13). No encontramos correlación significativa entre IMC materno y antropometría del RN. El 12.8% de los RN ingresaron en neonatología. Sin relación con el IMC materno. Alimentación al alta hospitalaria con lactancia materna exclusiva en el 55% de los RN, mixta en 28% y artificial en el 17%. No relación entre el IMC materno y alimentación del RN, pero sí entre mayor peso materno (kg) y lactancia mixta o artificial.

Conclusiones

Entra las gestantes que acuden a realizar la ecografía del primer trimestre a nuestro hospital, entre marzo 2017-marzo 2018, el 25.6% presentaba sobrepeso y 14.8% obesidad. En nuestro estudio la obesidad en el embarazo se correlaciona con una

mayor tasa de partos no eutócicos, pero no encontramos relación con la tasa de ingresos de los RN y complicaciones perinatales en estos, ni con la antropometría del RN.

P2/d2d3-081 Metabolismo y nutrición

COMPOSICIÓN CORPORAL Y ÁCIDOS GRASOS POLI-INSATURADOS CIRCULANTES EN NIÑOS DE 6 AÑOS: UN ESTUDIO PILOTO LONGITUDINAL

Malpique, R.⁽¹⁾, Sanz, N.⁽¹⁾, Sierra, C.⁽²⁾, López-Bermejo, A.⁽³⁾, Bassols, J.⁽⁴⁾, Ibáñez, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. ⁽²⁾ Bioquímica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. ⁽³⁾ Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona. ⁽⁴⁾ Grupo de Investigación Metabólica Materno-Fetal, Hospital Dr. Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona.

Objetivos

Las concentraciones de ácidos grasos poli-insaturados (PUFA) en sangre de cordón se asocian positivamente con los PUFA maternos y negativamente con la adiposidad abdominal del recién nacido. Sin embargo, no existen estudios longitudinales prospectivos en poblaciones homogéneas que evalúen sistemáticamente los niveles de PUFA circulantes en sangre materna, cordón umbilical y sangre periférica durante la infancia, así como sus asociaciones con la composición corporal. Hemos determinado la influencia de las concentraciones de PUFA circulantes en sangre materna y cordón umbilical en el perfil de PUFA y en la composición corporal a la edad de 6 años en una cohorte de niños sanos nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG) seguidos desde el nacimiento. Material y Método En una población de 16 niños AEG producto de un embarazo sin complicaciones, se evaluaron los PUFA circulantes (mediante cromatografía de gases) en sangre materna, cordón umbilical y sangre periférica a los 6 años, y se estudió su correlación con la composición corporal (mediante absorciometría), y variables endocrino-metabólicas a la edad de 6 años. Los PUFA analizados fueron: Omega 6 (n-6): ácido linoleico (LA; 18: 2 n-6) y ácido araquidónico (AA; 20: 4 n-6), y Omega 3 (n-3): ácido linolénico (ALA; 18: 3 n-3), ácido eicosapentanoico (EPA; 20: 5 n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA; 22: 6 n-3). También se calculó la puntuación de PUFA n-6 (LA + AA), PUFA n-3 (ALA + EPA + DHA), y la relación n-6:n-3.

Resultados

A los 6 años, los niveles de AL, AA:(DHA + EPA), n-6 total y la relación n-6:n-3 se correlacionaron con

sus niveles correspondientes en sangre materna ($r = 0,42$, $p=0,007$; $r = 0,70$, $p=0,003$; $r = 0,56$, $p=0,02$; y $r = 0,74$, $p=0,001$, respectivamente). No se encontraron asociaciones entre las concentraciones de PUFA en sangre de cordón umbilical y los niveles circulantes de PUFA a la edad de 6 años. El perfil de PUFA materno, de sangre de cordón umbilical y de sangre periférica en niños no se correlacionó con la composición corporal, el índice de masa corporal o los parámetros endocrino-metabólicos a la edad de 6 años, o con el cambio en los marcadores de composición corporal (hasta la edad de 6 años). La relación n-6:n-3 de PUFA en sangre de cordón umbilical se correlacionó positivamente con la ratio aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) a los 6 años ($r = 0,64$; $p=0,008$).

Conclusión

En conclusión, los resultados de este estudio piloto muestran que los PUFA circulantes en sangre materna, en cordón umbilical y en sangre periférica durante la infancia no tienen un impacto en la composición corporal y en el perfil endocrino-metabólico a la edad de 6 años. La estrecha asociación entre los PUFA maternos y los PUFA de la descendencia a esa edad puede reflejar la similitud en los hábitos nutricionales de la madre y del niño.

P2/d2d3-082 Metabolismo y nutrición

NIVELES CIRCULANTES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN 15 (GDF15) EN LOS PRIMEROS DOS AÑOS DE VIDA: RELACIÓN CON EL CRECIMIENTO PRENATAL Y POSTNATAL

Díaz, M.⁽¹⁾, Campderrós, L.⁽²⁾, López-Bermejo, A.⁽³⁾, De Zegher, F.⁽⁴⁾, Villarroja, F.⁽⁵⁾, Ibáñez Toda, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología, Institut Pediàtric Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Esplugues de Llobregat. ⁽²⁾ Dpto de Bioquímica y Biología Molecular e Instituto de Biomedicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. ⁽³⁾ Dpto de Pediatría y Girona Institut for biomedical research, Hospital Dr. Josep Trueta Girona y Institut for biomedical research, Girona. ⁽⁴⁾ Pediatric & adolescent Endocrinology, University Hospital Gasthuisberg and department of Development & Regeneration University of Leuven, University of Leuven, Leuven. ⁽⁵⁾ Bioquímica y Biología Molecular e Instituto de Biomedicina Universidad de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Objetivos

El factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15) es un regulador de la homeostasis energética y un

biomarcador en patologías como cáncer, neuromiopatías mitocondriales, enfermedad cardiovascular, y diabetes tipo 2. Hemos determinado longitudinalmente las concentraciones séricas de GDF15 en niños nacidos con peso adecuado (AEG) y pequeños para la edad gestacional (PEG), éstos últimos con mayor riesgo de presentar exceso de adiposidad central, alteración de marcadores cardiovasculares, y diabetes tipo 2, si experimentan un rápido incremento de peso postnatal.

Sujetos de estudio y métodos

La población de estudio consistió en 103 niños [70 AEG (49% niñas) y 33 PEG (48% niñas)]. Criterios de inclusión: 1) embarazo sin patología obstétrica y gestación única; 2) peso al nacer entre -1.1 y +1.1 DE (AEG) e < -2 DE (PEG); 3) lactancia materna o alimentación con fórmula exclusiva en los primeros 4 meses; 4) disponibilidad de sangre de cordón y de suero a los 4, 12 y 24 meses; 5) obtención del consentimiento informado. Criterios de exclusión: hipertensión materna, preeclampsia, diabetes gestacional, abuso de alcohol y/o drogas, malformaciones congénitas y complicaciones al nacer (reanimación o nutrición parenteral). Las concentraciones de GDF15 también se analizaron en 11 niños AEG [peso promedio, 3.3 Kg] con una media de edad de 36 horas, en 18 gestantes sin patología obstétrica en tercer trimestre [EG promedio, 35 semanas], y en una cohorte de adultos sanos [$n=18$ (8 mujeres), edad, 41.4 ± 0.7 años; BMI, 25.1 ± 0.5 kg/m² (promedio \pm SEM)]. Las muestras se obtuvieron de sangre de cordón y de sangre periférica en ayunas a los 4, 12 y 24 meses. Los lípidos, insulina e IGF-I se midieron por inmunoquimioluminiscencia (DPC IMMULITE 2500, Siemens). La resistencia a la insulina se estimó con el *homeostatic model assessment* (HOMA-IR). La adiponectina de alto peso molecular (adipo APM) y el GDF15 se cuantificaron mediante ELISA específicos (R&D systems, Minneapolis). La composición corporal se midió por absorciometría de doble energía (DXA).

Resultados

La concentración de GDF15 al nacer fue significativamente más alta que en el resto de tiempos estudiados ($P<0.001$), fue similar en niños AEG y PEG, e inferior a la encontrada en gestantes. A las 36 horas de vida, los niveles de GDF15 continuaron elevados, disminuyendo significativamente a los 4 meses, especialmente en los PEG ($p=0.008$ vs AEG); posteriormente, las concentraciones de GDF15 continuaron en descenso en ambos grupos, alcanzando los valores adultos a los 24 meses de edad. Los cambios 0-4 y 0-12 meses de GDF15 correlacionaron inversamente con el índice ponderal (IP) y con IGF-I, y los cambios 0-24 meses se asociaron negativamente con el IP, IGF-I, grasa total, y grasa abdominal. El análisis de regresión múltiple mostró que los niveles de GDF15 e IGF-I a los 4 y 12 meses,

respectivamente, predecían independientemente la masa grasa a los 24 meses de edad explicando el 61% de su variabilidad.

Conclusiones

La infancia temprana se asocia con concentraciones de GDF15 muy superiores a las encontradas en adultos. Los niveles más bajos de GDF15 en los PEG podrían ser un mecanismo adaptativo para promover la ingesta y el “catch-up” postnatal en peso, favoreciendo un balance energético positivo que podría aumentar el riesgo futuro de padecer obesidad y diabetes.

P2/d2d3-083 *Metabolismo y nutrición* DIFERENTE ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES CIRCULANTES DE S100A4 Y LA RESISTENCIA A INSULINA EN NIÑOS PRE-PUBERALES Y EN ADULTOS CON OBESIDAD

Siri D., T.⁽¹⁾, Valls, A.⁽²⁾, Martínez, M.⁽²⁾, Ramon, M.⁽³⁾, Murillo, M.⁽²⁾, Sánchez-Infantes, D.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Instituto de investigación Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁽³⁾ Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Objetivos

S100A4 es una adipoquina identificada recientemente y asociada a resistencia a la insulina (RI) en pacientes adultos con obesidad, pero con cierta controversia acerca de su papel protector o perjudicial. Para tener un conocimiento más profundo de la función de S100A4, nuestros objetivos fueron: 1) Medir los niveles circulantes en niños prepuberales y en adultos con obesidad y estudiar su relación con la RI. 2) Evaluar el efecto de S100A4 en adipocitos humanos y en células vasculares musculares lisas (CVML).

Material y métodos

Sesenta y cinco niños (media de edad= 8,7±0,95) (50 con obesidad y 15 con normo-peso) y 59 adultos (media de edad= 45,5±10) (43 con obesidad y 16 con normo-peso) se incluyeron en el estudio. Se analizaron muestras de sangre de niños y adultos y tejido adiposo de adultos. Se trataron adipocitos humanos diferenciados y CVML con S100A4 para evaluar la respuesta a esta citoquina.

Resultados

Los niveles circulantes de S100A4 fueron más altos en niños (p=0,002) y adultos (p<0,001) con obesidad comparados con sus respectivos controles normo-peso. En sujetos con obesidad, los niveles de S100A4 se asociaron con HOMA-IR en adultos (βstd=0,42, p=0,008) pero no en niños

(βstd=0,12, p=0,356). S100A4 no tuvo efecto en adipocitos humanos, mientras que en CVML redujo significativamente los marcadores de inflamación.

Conclusiones

Los datos en humanos demuestran que los niveles elevados de S100A4 son un marcador de RI en adultos, pero no en niños prepuberales. Además, los resultados in vitro sugieren que S100A4 podría tener un efecto antiinflamatorio. Futuros estudios determinarán si S100A4 puede ser una nueva diana terapéutica para la obesidad y la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad.

P2/d2d3-084 *Metabolismo y nutrición* APLICACIÓN DE ESTRATEGIAS COMBINADAS Y PROLONGADAS EN LA REDUCCIÓN DEL EXCESO DE GRASA CORPORAL EN ADOLESCENTES OBESOS

Durá Travé, T.⁽¹⁾, Chueca Guindulain, M.⁽¹⁾, Berrade Zubiri, S.⁽¹⁾, Andrés Sesma, C.⁽¹⁾, Moreno González, P.⁽¹⁾, Malumbres Chacón, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Objetivos

Analizar los cambios en los índices nutricionales: índice de masa corporal (IMC), índice de masa grasa (IMG) e índice de masa libre de grasa (IMLG) en adolescentes con obesidad incluidos en un programa de tratamiento combinado prolongado.

Material y métodos

Estudio descriptivo longitudinal en 196 adolescentes (81 varones y 110 mujeres) con obesidad (10,1-14,9 años de edad) que han completado un tratamiento combinado durante 24 meses. Trimestralmente se registraron peso, talla, pliegues cutáneos y cintura; calculándose el IMC z-score, porcentaje de grasa corporal (%MG), IMG, IMLG y cociente cintura-talla (CCT). Se ha considerado buena respuesta al tratamiento (mejoría) cuando el IMC z-score al final del seguimiento había disminuido al menos 0,25 unidades respecto a su valor inicial.

Resultados

El 58,2% (n=114) presentaron mejoría (mujeres: 68,2% vs. varones: 41,8%; p=0,019). En los varones con mejoría (n=44), el IMC z-score (3,34±1,14 vs. 2,42±1,25), %MG (36,7±3,7 vs. 31,8±5,1), IMG (10,5±1,6 vs. 9,1±1,8) y CCT (0,61±0,06 vs. 0,58±0,07) disminuyeron significativamente (p<0,05) a lo largo de los 24 meses; mientras que el peso (72,3±18,3 vs 72,7±18,5 kg), cintura (96,1±13,3 vs. 94,5±12,1 cm) e IMLG (18,2±2,9 vs. 18,8±2,4) no presentaron cambios significativos. En las mujeres con mejoría (n=72), el IMC z-score (2,98±1,04 vs. 1,91±1,06), %MG (39,9±3,9 vs. 34,1±3,2) y CCT

($0,56 \pm 0,09$ vs. $0,52 \pm 0,05$) disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) a lo largo del seguimiento; mientras que el peso ($60,4 \pm 12,8$ vs. $63,8 \pm 11,4$ kg), cintura ($85,8 \pm 9,2$ vs. $84,8 \pm 9,21$ cm) e IMG ($10,9 \pm 1,3$ vs. $10,3 \pm 1,2$) no presentaron cambios significativos, y el IMLG ($16,2 \pm 2,6$ vs. $17,2 \pm 2,1$) aumentó significativamente ($p = 0,025$). En ambos sexos la talla se incrementó significativamente. El análisis de regresión logística mostraba que el sexo femenino (OR: 1,87. CI 95: 1,1-3,47) y la edad de 10 años (OR: 3,74. CI 95: 1,73-8,04) se asociaban con la mejoría del IMC, sin que influyeran la residencia habitual (urbana o rural) o la severidad de la obesidad.

Conclusiones

La aplicación de estrategias combinadas (educación nutricional, modificaciones dietéticas, mayor actividad física y cambios en estilos de vida) y prolongadas en el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil acaban resultando efectivas. Simultáneamente a la disminución del IMC se objetivaba una reducción del %MG sin afectar negativamente a la masa libre de grasa y, en consecuencia, el crecimiento longitudinal. Conviene recalcar la necesidad de iniciar este tipo de estrategias a la menor edad posible y, desde luego, intensificar los controles periódicos en los varones dada su mayor refractariedad al tratamiento.

P2/d2d3-085 *Metabolismo y nutrición* **CALCIDIOL SÉRICO EN NIÑOS SANOS RESIDENTES EN EL SUR DE LA COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA**

Miñones Suárez, L.⁽¹⁾, Díez Bayona, V.⁽¹⁾, Troyas Fernández De Garayalde, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica - Pediatría, Hospital Reina Sofía, Tudela.

Introducción

La vitamina D tiene múltiples funciones. Es un elemento esencial en la regulación del metabolismo fosfocálcico y actúa como inmunomodulador. La principal fuente es la síntesis cutánea durante la exposición solar, siendo la fuente secundaria la dieta. Mantener niveles suficientes de vitamina D es relevante para mantener una mineralización ósea adecuada y ejerce también cierto efecto protector contra el desarrollo de patología autoinmune.

Objetivos

Conocer la calcidiemia de una población de niños sanos residentes en el sur de la Comunidad Foral de Navarra, analizándola en función de estacionalidad, etnia y factores nutricionales.

Material y métodos

Estudio analítico prospectivo que incluye niños sanos con edades de 2 a 15 años en los

que se determinó el calcidiol sérico mediante inmunoensayo durante un análisis rutinario. Se excluyeron los niños que recibían suplementación con vitamina D3 y aquellos con patología digestiva o renal. Se analizó el calcidiol sérico, sexo, edad, IMC, etnia y estación de extracción de la muestra. Se realizó el análisis estadístico con paquete SPSS versión 20.

Resultados

Se analizaron un total de 205 pacientes, con edad media $9,3 \pm 4,2$ años, 43% varones. El 70% fueron de etnia caucásica. El 25% mostraron deficiencia vitamínica (calcidiol > 20 ng/mL), el 34% mostró insuficiencia vitamínica ($20-29$ ng/dL) y el 41% de la muestra tenía nivel de calcidiol igual o mayor de 30 ng/dL. Se realizó un análisis estratificado en función de la estacionalidad, encontrando diferencias significativas en la calcidiemia entre la estación estival y la invernal (calcidiol medio $33,1 \pm 11$ ng/dL versus $23,3 \pm 7,4$, respectivamente), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,016$). Observamos que los niños de todas las etnias mostraban diferencias estacionales significativas. Sin embargo, los niños de etnia caucásica mostraron niveles suficientes de calcidiol a lo largo de todo el año, mientras que los pacientes de etnia magrebí mostraron niveles insuficientes durante la etapa invernal, manteniendo la suficiencia vitamínica sólo durante la etapa estival (calcidiol medio $14,8 \pm 5,8$ en invierno versus $20,7 \pm 7,0$ ng/dL en verano). No encontramos correlación entre IMC y vitamina D.

Conclusiones

Un porcentaje significativo de una muestra de niños sanos presenta deficiencia de calcidiol, sobre todo durante la etapa invernal. Los niños de etnia magrebí mantienen niveles insuficientes de calcidiol durante todo el año, mostrando diferencias significativas con respecto a niños caucásicos de su misma edad y sexo. Podría plantearse suplementar a la población de origen magrebí durante la etapa invernal para que alcancen niveles suficientes de vitamina D.

P2/d2d3-086 *Metabolismo y nutrición* **RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ALANINA AMINOTRANSFERASA, MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES**

Valle Martos, R.⁽¹⁾, Cañete Vázquez, M.D.⁽²⁾, Martos Estepa, R.⁽³⁾, Valle Jiménez, M.⁽⁴⁾, Cañete Estrada, R.⁽⁵⁾, Jiménez Reina, L.⁽⁶⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ IMIBIC, Córdoba. ⁽³⁾ Centro de Salud Valle de los Pedroches. IMIBIC, Córdoba. ⁽⁴⁾ Hospital Valle de los Pedroches. IMIBIC, Córdoba. ⁽⁵⁾ Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. IMIBIC. Ciberob, Córdoba.

ba. ⁽⁶⁾ Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. IMIBIC, Córdoba.

Introducción y objetivos

En la actualidad, la obesidad se considera una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado. Esta inflamación se ha sugerido como uno de los mecanismos fisiopatológicos clave en el desarrollo del síndrome metabólico (SM). En los últimos años, enzimas de función hepática se han descrito asociadas a un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La alanina aminotransferasa (ALT) se ha correlacionado con varios componentes del SM, incluida la obesidad y dislipemia y puede preceder a los componentes de este síndrome. Está relacionada con la acumulación de grasa en el hígado y mayor circunferencia de la cintura. Esta acumulación de grasa puede conducir a resistencia hepática y sistémica a la acción de la insulina. Niveles elevados de ALT pueden reflejar inflamación hepática y sistémica y preceder a los componentes del SM, siendo considerada como un indicador de futuros trastornos metabólicos. Pretendemos valorar si ya a edades tempranas, niños prepúberes de 6 a 9 años, existen diferencias en los niveles de ALT entre niños obesos y no obesos y determinar si existe asociación entre los niveles de ALT y marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6) y parámetros antropométricos.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal en niños obesos prepúberes (6-9 años). Se incluyeron 45 niños obesos y 46 no obesos. A todos se les determinó el peso, la talla, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, PCR, IL-6 y ALT.

Resultados

Ambos grupos fueron similares, no mostrando diferencias por motivo de edad ni sexo. Los valores (niños obesos vs no obesos) de ALT (media \pm EEM; $19,58 \pm 0,76$ vs $17,1 \pm 0,52$ U/l; $p = 0,010$), PCR ($2,37 \pm 0,29$ mg/dL vs $0,91 \pm 0,22$ mg/dL; $p = 0,003$) e interleucina 6 ($1,73 \pm 0,15$ vs $1,58 \pm 0,17$ pg/m; $p = 0,443$) fueron superiores en los niños, aunque para la IL-6 las diferencias no llegaron a ser significativas. En un análisis de correlación lineal simple, para el grupo de niños obesos, la ALT se correlacionó significativamente con los valores de PCR ($p = 0,003$) e IL-6 ($p = 0,011$), así como con el IMC ($p = 0,024$) y circunferencia de la cintura ($p = 0,015$). Corregido para edad y sexo la ALT es factor de predicción independiente para PCR ($p = 0,006$) e IL-6 ($p = 0,014$).

Conclusiones

Desde edades tempranas, los niños obesos muestran niveles superiores de ALT y marcadores de inflamación. Existe asociación significativa entre los niveles de ALT, marcadores de inflamación y grado de obesidad.

P2/d2d3-087 Metabolismo y nutrición

EFFECTOS DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES

Llorente Cereza, M.T.⁽¹⁾, Laliena Oliva, C.⁽²⁾, Trujillano Lidón, L.⁽²⁾, Ascaso Matamala, Á.⁽²⁾, Moreno Santos, M.P.⁽²⁾, Bueno Lozano, M.G.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Objetivos

El porcentaje de fracasos y recaídas en el tratamiento de la obesidad es alto. El objetivo de este trabajo es analizar factores asociados al exceso de peso y evaluar si se modifica la respuesta terapéutica dependiendo del tipo de intervención realizada, en una muestra de pacientes con sobrepeso y obesidad, seguidos en la consulta de Endocrinología pediátrica.

Material y métodos

Se estudian prospectivamente 68 niños entre 5 y 14 años (media 11,6 años, 66% mujeres y 34% varones) con exceso de peso (60% obesos y 40% con sobrepeso, según estudio transversal español de crecimiento 2008 de Carrascosa et al) durante 6 meses. Se ofrecen tres formas de intervención según edad, motivación del niño y la familia, y distancia del hospital al domicilio habitual: Intervención taller grupal: 8 sesiones de dos horas, una con los niños y otra con los padres. Posteriormente controles en consulta al mes y cada 3 meses. Intervención individual: Seguimiento en consultas de 30 minutos, al mes tras la primera visita y cada 3 meses. Grupo control: controles habituales de seguimiento semestral, en consultas de 15 minutos. Se recogen variables de: antecedentes de obesidad y comorbilidades en los padres, datos del embarazo, alimentación los primeros meses y datos clínicos y analíticos de comorbilidades. Se valoran variaciones antropométricas (peso, talla, IMC, perímetro de cintura), de hábitos de alimentación (cuestionario KIDMED) y de vida (nº de comidas al día, horas de actividad física a la semana, vida sedentaria) antes y tras las diferentes intervenciones. Para el análisis estadístico de los datos se utiliza el programa IBM SPSS 20.0, considerando significación estadística $p < 0,05$ la más frecuentemente encontrada. Los niños con sobrepeso tienen una mejor calidad de dieta y realizan más actividad física que los niños con obesidad. Solo 8 pacientes aceptan y completan un taller de intervención grupal, con un seguimiento posterior, en 32 pacientes se realiza una intervención individual con controles en consulta, y en 28 pacientes se realiza un seguimiento de

control semestral. Observamos en todos los grupos, una estabilización del IMC a los 6 meses de seguimiento, y una mejora significativa de la calidad de dieta mediterránea. Al comparar los tres grupos de intervención, en la intervención grupal e individual, el porcentaje de niños que mejoran su IMC es mayor que en el grupo control, aunque sin diferencias significativas. En cuanto a la mejoría en parámetros de calidad de la dieta, mayor número de comidas al día, menos vida sedentaria y más horas de ejercicio físico a la semana, sí se ven diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención grupal seguida de la intervención individual.

Conclusiones

Con la intervención mediante talleres grupales, seguida de la intervención individual, se aprecia a los 6 meses de seguimiento, una estabilización mayor del IMC con mejoría en la calidad de la dieta y hábitos de actividad física frente al grupo control. Sin embargo, llama la atención la falta de adherencia a la intervención grupal en un número importante de pacientes.

P2/d2d3-088 *Metabolismo y nutrición*

PROYECTO PARA LA PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD INFANTIL (POIM) “LO ANTES POSIBLE”. SCORE PARA CUANTIFICAR LOS FACTORES DE RIESGO DE OBESIDAD TEMPRANA

Marcos Salas, M.V.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología, Pediatría, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona.

Introducción

La prevención de la obesidad infantil requiere conocer los factores que la provocan y por lo tanto tener la posibilidad de reducirlos. Los recursos sanitarios deben ser racionalizados y aplicados de forma preferente a los niños con riesgo de desarrollar una obesidad temprana.

Objetivo

El objetivo es doble: 1-Utilizar una herramienta nueva, llamada Score POIM, para diferenciar a los niños con riesgo de desarrollar una obesidad temprana en, el momento del nacimiento. 2-Comprobar si la introducción de intervenciones de información y de educación nutricional a lo largo de los primeros cuatro años de vida puede reducir el incremento del IMC.

Material y métodos

La Asociación Española de Pediatría en su congreso nacional (2013) concede un premio de investigación al proyecto POIM. Durante 4 años hemos constituido dos grupos de trabajo en Centros de

Asistencia Primaria (CAP) en Terrassa (Sant Llàtzer= SL) y en Sabadell (Creu Alta=CA). El Score POIM se forma cuantificando una serie de variables consideradas como factores determinantes de obesidad temprana. Se valoran tres tipos de variables: familiares, prenatales y neonatales. Las intervenciones han sido diez, explicadas de forma escalonada a lo largo del estudio, en fase pre-clínica y proactivas. Abarcan temas variados desde la forma de leer las etiquetas en los alimentos procesados hasta ser conscientes del poder de la publicidad de alimentos para niños. Hemos valorado: peso, longitud e IMC, perímetro abdominal y espesor de los pliegues de grasa subcutánea.

Criterios de exclusión: familia monoparental, embarazo gemelar, parto antes de la semana 37 y la existencia de patología perinatal. Recogidos los datos de 206 neonatos consecutivos. Distribuidos en grupo control y grupo intervenido. Se realizan los controles al 1-2-4-6-9-12-15-18-24-36 y 48 meses de vida. En función de la variable estudiada se han aplicado diferentes métodos estadísticos.

Resultados

Los grupos son homogéneos en el género y en el origen étnico de los padres. La tasa de abandono es superior en SL (32%) versus (22%) en CA. Hemos detectado un 12% de padres y un 16% de madres con IMC > 2.0 DS. El estudio comparativo entre centros, muestra diferencias significativas en el Centro CA, con menor tasa de trabajo precario y paro. No hay diferencias estadísticamente significativas en la formación académica ni en la tasa de sobrepeso / obesidad de los padres.

El estudio comparativo del incremento de peso, longitud e IMC, entre 0 y 24 meses, ha mostrado una reducción de todos ellos en el grupo intervenido y en ambos centros, pero dicha reducción no es estadísticamente significativa. En el grupo de 27 niños con IMC>2.0 DS a los cuatro años, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas la calidad del empleo de la madre y el Score de este grupo es sensiblemente más elevado.

Conclusiones

- 1.- El Score POIM es fácil de cuantificar y ofrece niveles de riesgo de desarrollar una obesidad temprana.
- 2.-La reducción del Incremento del IMC a los dos años no se mantienen a los 4 años,
- 3.-La calidad en el empleo de la madre, ha mostrado mayor determinación como factor de riesgo de obesidad infantil.
- 4.-La tasa de abandonos es alta en ambos centros debido a las condiciones precarias en las cuales se desarrolla la Asistencia Primaria en Pediatría en la actualidad. Esta realidad ha restado posibilidades al estudio.

P2/d2d3-089 Metabolismo y nutrición
INFLUENCIA DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS
SOBRE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y DE
LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES OBESOS

Gavela Pérez, T.⁽¹⁾, González De Manueles, E.⁽²⁾, De La Mata Sauca, A.⁽¹⁾, Pérez Segura, P.⁽¹⁾, Garcés Segura, C.⁽³⁾, Soriano Guillén, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁽³⁾ Laboratorio de Lípidos, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos

En la etiopatogenia de la obesidad infanto-juvenil influyen factores genéticos y ambientales. Entre estos últimos es relevante el aporte calórico, tanto cualitativo como cuantitativo. Los objetivos del estudio son: a) analizar los patrones de alimentación de niños y adolescentes obesos; b) estudiar su posible relación con variables antropométricas y composición corporal.

Material y métodos

Estudio descriptivo realizado entre enero y diciembre de 2018 en la Unidad de Endocrinología Infantil de nuestro hospital. Criterios de inclusión: niños/as entre 6 y 18 años con Índice de Masa Corporal (IMC) >2SDS para edad y sexo según tablas de referencia sin otra patología crónica. Las variables recogidas fueron: Datos demográficas: edad, sexo y raza. Datos antropométricos: peso, talla, cintura, índice de masas corporal (IMC), calculándose el Z-Score para edad y sexo según tablas de referencia. Composición corporal mediante bioimpedanciometría (Tanita TBF-300M) Cuestionario de alimentación: a) hábitos alimentarios (picoteo, ansiedad, velocidad de ingesta, pantallas y compañía mientras se come); b) registro nutricional de tres días con las horas de ingesta; c) frecuencia de consumo de alimentos. Así, con el etiquetado de los alimentos, base de datos BEDCA y APP Lifesum se extrajeron datos de ingesta media calórica diaria, hora media de ingesta, cantidad y proporción de calorías por comidas y por principios inmediatos. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 19.

Resultados

Se incluyeron 90 pacientes, 55 niñas y 35 niños, con una edad media de 12,7±2,9años, un IMC (Z-score) de 3,1±1,2SDS, una cintura (Z-score) de 2,46±0,81SDS y un porcentaje de masa grasa de 39,4±6,69%. Esta población consumió 1641±304 Kcal/día de media, de ellas, 20±4,2% fueron proteínas, 49±4,27% carbohidratos y 31±6,4% lípidos. El 46% consumía más del 10% de las calorías como azúcares simples. Por comidas, la hora y el porcentaje de ingesta calórica diaria fue: desayuno: 8,78±1,07 horas, 22,5±23%; media mañana:

11,47±0,72 horas, 5±4,67%; comida: 14,48±0,7 horas, 36,5±8,22 %; merienda: 17,83±0,97 horas, 11±5,9%; cena: 21,26±1,42 horas, 24±6,7%. Un 47% de los niños ingería menos del 20% de las calorías diarias en el desayuno; sólo el 51% comía 5 veces/día, y el 19% comía 3 o menos veces/día. El 44% repetía plato habitualmente, un 66% comía viendo la televisión y el 72% picaba entre horas. El 63,3% consideró que comían con ansiedad. No se observó ninguna correlación significativa entre datos antropométricos y kilocalorías totales, porcentaje por principios inmediatos ni con número de comidas al día. En la encuesta de frecuencia de consumo sólo relacionaba significativamente de forma negativa la ingesta de verdura con IMC (Z-Score) y porcentaje de masa grasa (p<0,05). Por otra parte, se objetivó una correlación negativa entre las kilocalorías del desayuno y el porcentaje de masa grasa (r=-0,229, p<0,05) y positiva entre las de la cena y el IMC (r=0,214, p<0,05). Además, se halló una correlación positiva del IMC con las horas de merienda (r=0,265, p<0,05) y cena (r=0,20, p<0,05). Finalmente, se objetivó una correlación significativa de la hora de ingesta calórica media con IMC (r=0,321, p<0,01), cintura (r=0,314, p<0,05) y porcentaje masa grasa (r=0,207, p<0,05).

Conclusiones

Entre las recomendaciones nutricionales del tratamiento de la obesidad infantil no solo es importante asesorar sobre los tipos de alimentos y el número de calorías totales diarias ingeridas, sino que también deberíamos orientar sobre horarios de comidas, así como sobre la distribución calórica a lo largo del día.

P2/d2d3-090 Metabolismo y nutrición
ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LOS HÁBITOS
ALIMENTARIOS, PATRÓN DE SUEÑO Y ACTIVIDAD
FÍSICA SOBRE INFLAMACIÓN EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES OBESOS

Gavela Pérez, T.⁽¹⁾, Pérez Segura, P.⁽¹⁾, De Dios Huerta, O.⁽²⁾, Aragón Gómez, I.⁽¹⁾, Garcés Segura, C.⁽²⁾, Soriano Guillén, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁽²⁾ Laboratorio de Lípidos, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos

La obesidad es una patología crónica en la que existe un estado de inflamación crónica de bajo grado ya desde la infancia que incrementa el riesgo cardiovascular en etapas posteriores. A nuestro entender, existen pocos estudios que hayan analizado la influencia de la composición de los alimentos, número y horario de ingestas, y patrones de sueño sobre inflamación. Por ello, queremos analizar la influencia estas variables

sobre marcadores de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) en niños obesos.

Material y métodos

Estudio descriptivo realizado entre enero y diciembre de 2018 en la Unidad de Endocrinología Infantil de nuestro hospital. Criterios de inclusión: niños/as entre 6 y 18 años con Índice de Masa Corporal (IMC) >2 SDS para edad y sexo según tablas de referencia sin otra patología crónica. Se excluyeron a los sujetos con infección intercurrente la semana previa a la extracción y/o con valores de hsPCR >10 mg/l. Las variables recogidas fueron: Datos demográficos: edad, sexo y raza. Datos antropométricos: peso, talla, cintura, Índice de Masa Corporal (IMC). Se calculó el Z-score (SDS) de IMC y de cintura. Composición corporal mediante bioimpedanciometría (Tanita TBF-300M). Cuestionario de alimentación: a) hábitos alimentarios; b) registro nutricional de tres días con horas de ingesta; c) frecuencia consumo de alimentos. Tras 12 horas de ayuno, se procedió a extracción de sangre y posterior cuantificación de hsCRP mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA SK00080-02, Aviscera Bioscience), con un coeficiente de variación intra e inter-ensayo del 3,4% y 9,8%, respectivamente. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 19.

Resultados

Se incluyeron 45 pacientes, 24 niñas y 21 niños, con una edad media de $12,1 \pm 2,8$ años, un IMC de $3,1 \pm 1,2$ SDS y una cintura de $2,6 \pm 0,7$ SDS. Las niñas tenían un porcentaje de masa grasa de $40 \pm 7,6$ y los niños de $38,7 \pm 6,4$ %. La media de hsPCR del grupo fue de $3,08 \pm 2,86$ mg/l, sin objetivar diferencias significativas entre niños y niñas. Se observaron correlaciones positivas significativas entre los niveles de hsPCR y el z-Score IMC ($r=0,463$, $p<0,01$) y el porcentaje de masa grasa ($r=0,394$, $p<0,05$). Por otra parte, dividimos los niños en tres grupos en función de los valores de hsPCR (grupo 1: niveles <1 mg/l; grupo 2: niveles entre 1 y 4,49 mg/l; grupo 3: niveles de 4,5 mg/l o mayores) observando una diferencia significativa ($p<0,05$) con la media del IMC entre el grupo 1 ($2,6 \pm 1$ SDS) y el grupo 3 ($4 \pm 1,6$ SDS). Asimismo, se objetivó una diferencia casi significativa ($p=0,06$) con el porcentaje de masa grasa entre los mismos grupos (grupo 1: $36 \pm 5,3$ %; grupo 3: $42,1 \pm 9$ %). Por otra parte, no se encontró correlación de hsPCR con la cantidad, distribución por comidas y por principios inmediatos, horario de la ingesta, la actividad física, el tiempo de exposición a pantallas ni con los patrones de sueño. De forma casi significativa, se observó una tendencia a tener menores niveles de hsPCR en el grupo que consumía más verduras con respecto al que consumía menos ($3,3 \pm 2,2$ mg/l vs. $5,1 \pm 3,3$ mg/l respectivamente).

Conclusiones

El consumo regular de verduras podría contribuir a disminuir el estado de inflamación crónica de bajo grado observado en niños obesos. Sería necesario incrementar el tamaño muestral para poder evaluar más adecuadamente la influencia del patrón alimentario y de sueño, así como la actividad física, sobre los valores de hsPCR.

P2/d2d3-091 Metabolismo y nutrición

¿ES SUFICIENTE UN AÑO DE PROGRAMA TERAPÉUTICO EN LOS NIÑOS CON OBESIDAD PARA REVERTIR EL RIESGO METABÓLICO?

Del Fresno Navarro, M.⁽¹⁾, García Cuartero, B.⁽¹⁾, García Lacalle, C.⁽²⁾, Sánchez Escudero, V.⁽¹⁾, Sánchez Salado, L.⁽¹⁾, González Vergaz, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.* ⁽²⁾ *Análisis Clínicos, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.*

Objetivos

Analizar las características clínicas y analíticas de una población de niños y adolescentes con obesidad. Valorar la respuesta al tratamiento modificando los hábitos de alimentación y realizando actividad física programada.

Material y métodos

Pacientes diagnosticados de obesidad que completaron un año de tratamiento grupal con educación nutricional y actividad física. Se analizaron al inicio y al año variables clínicas y analíticas: peso (kg), talla (m), IMC (kg/m^2) en valores absolutos y en desviaciones estándar (DE) (curvas de referencia Orbegozo) perímetro de cintura, tensión arterial, impedanciometría (Tanita 313 TB), insulina (electroquimioluminiscencia, Roche). Adiponectina (enzimoinmunoanálisis R&D). Se diagnosticó síndrome metabólico (SM) según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes. Se determinaron mediante cuestionario, hábitos de alimentación y de actividad física. Los datos se analizaron con SPSS.19

Resultados

68 pacientes (54,4 % mujeres) con una edad media de $10,26 (\pm 2,89)$ años, puberales 46,4 %, con IMC de $27,56 (\pm 3,95)$ y DE $4,24 (\pm 1,5)$. Diez pacientes con SM (60% varones). Trece con esteatosis. Al año, la edad media es $11,5 (\pm 2,9)$ años, puberales 70,6 % con IMC $27,65 \text{ kg/m}^2$ y DE $3,58 (\pm 1,7)$. 14% normopeso. Nueve pacientes con SM (66,6 % varones). Cinco de ellos ya lo presentaban basalmente. Existe una mejoría en la calidad de la dieta mediterránea y en los hábitos de alimentación, así como una disminución de las horas diarias dedicadas a actividades sedentarias $3,3 (\pm 2,2)$ a $2,7 (\pm 1,7)$ $p<0,001$ e incremento de actividad física

2,5 horas/semana ($p < 0.001$). Observamos una mejoría estadísticamente significativa en las DE del IMC ($p < 0.0001$), un incremento de la Masa magra (Kg) de 36,03 ($\pm 11,37$) a 41,49 ($\pm 13,17$) ($p < 0,003$) y una disminución del porcentaje de Masa grasa de 37,38 ($\pm 5,75$) a 35,58 ($\pm 6,80$), pero un incremento del perímetro abdominal (cm) de 85,39 ($\pm 10,19$) a 87,51 ($\pm 11,8$) ($p < 0,015$) de forma global. Existe una disminución de los niveles de adiponectina ($\mu\text{g/mL}$) 9,51 ($\pm 4,63$) a 8,27 ($\pm 4,72$) ($p < 0,0001$) y un incremento en la glucemia basal (mg/dL) 93,03 ($\pm 6,94$) a 96,87 ($\pm 9,47$) ($p < 0,009$), que es superior a 100 mg/dL en el 30,9 % de los niños al año. Ninguno de los pacientes con SM basal presentó HTA ni Diabetes, tres con intolerancia tenían SOG normal al año. Aunque existe una disminución al año de los niveles de insulina, estos persisten elevados. Así mismo el índice HOMA y el índice TG/C-HDL también disminuyen, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

La alteración metabólica más observada tras la intervención ha sido el incremento de la glucemia basal. El programa es eficaz para conseguir mejorar los hábitos saludables y disminuir el grado de obesidad, pero no ha conseguido disminuir la grasa abdominal. Un año no ha sido suficiente para revertir completamente las alteraciones metabólicas.

P2/d2d3-092 Metabolismo y nutrición **ESTUDIO DE LA CALIDAD DEL SUEÑO POR ACELEROMETRÍA TRAS UNA INTERVENCIÓN INTEGRAL EN PACIENTES CON OBESIDAD CENTRAL**

Azcona San Julián, C.⁽¹⁾, Catalán Lambán, A.⁽¹⁾, Morrell Azanza, L.⁽²⁾, Ojeda Rodríguez, A.⁽²⁾, Oliver Olid, A.⁽¹⁾, Chueca Guindulain, M.J.⁽³⁾, Martí Del Moral, A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ⁽²⁾ Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona. ⁽³⁾ Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Objetivos

Evaluar la calidad del sueño mediante acelerometría, en niños y adolescentes con obesidad central después de una intervención multidisciplinar y su asociación con factores de riesgo cardiometabólico.

Pacientes, material y métodos

Se reclutan 122 niños y adolescentes de 7 a 16 años diagnosticados de obesidad central (perímetro cintura $> p90$) que participan en un estudio de intervención integral para la pérdida de peso durante 8 semanas (fase intensiva) y con seguimiento posterior anual durante los siguientes dos años.

Los participantes fueron divididos en grupo intervención y control. El grupo intervención realizó dieta mediterránea hipocalórica y el control siguió las recomendaciones de la pirámide alimentaria (SENC, 2007). Se recomendó aumentar su actividad física moderada-vigorosa en 200 minutos semanales a ambos grupos. El sueño fue evaluado al inicio, al final de la fase intensiva, al año y a los dos años mediante acelerometría (wActisleep-BT, programa Actilife6). Los parámetros antropométricos analizados fueron el peso, el IMC-SDS, el perímetro de cadera y el perímetro de la cintura. Los parámetros de sueño valorados fueron: el número de despertares expresado en valor numérico, el tiempo total de sueño expresado en minutos y la eficiencia expresada en porcentaje. Para el análisis estadístico se utilizó STATA 12.0.

Resultados

Los cuatro parámetros antropométricos mejoraron de forma estadísticamente significativa ($p < 0,03$) tanto al final de la fase intensiva como en los dos controles posteriores realizados tras uno y dos años de seguimiento. En el grupo de los niños hay una tendencia a la mejoría de la calidad del sueño tras la fase intensiva. En los adolescentes el tiempo total de sueño mejora significativamente (27,09; DE: 11,10; $p < 0,02$), al igual que el número de despertares (1,70; DE: 0,65; $p = 0,01$) al final de la fase intensiva. El número de despertares es mayor en los adolescentes de forma estadísticamente significativa (1,95; DE 0,61, $p = 0,002$) al final de la fase intensiva. Al año de seguimiento, se observó una disminución en el número de despertares ($p = 0,006$) y aumento del tiempo total de sueño ($p = 0,006$).

A los dos años existe una asociación basal entre el peso y la media de despertares ($p = 0,0122$; $r = 0,36$) y entre el número de despertares y el perímetro de la cintura ($p = 0,028$, $r = 0,43$). La eficiencia del sueño mejora de forma estadísticamente significativa al segundo año de control en comparación al inicio del estudio (2,72 %, IC -3,93; -1,50, DE: 3.98, $P < 0,0001$).

En todas las fases del estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de sueño entre el grupo control y intervención.

Conclusiones

El cambio significativo observado en las variables antropométricas que se observa al finalizar la fase intensiva, se mantiene a lo largo del seguimiento de los pacientes. La mejoría significativa de la eficiencia del sueño en el control a los dos años podría contribuir a disminuir el riesgo cardiometabólico, junto con la tendencia a la reducción del número de despertares y del aumento del tiempo de sueño.

P2/d2d3-093 Metabolismo y nutrición
LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I PRE-
DICEN DE FORMA INDEPENDIENTE LA TENSIÓN
ARTERIAL EN NIÑOS APARENTEMENTE SANOS

Xargay-Torrent, S.⁽¹⁾, Dorado-Ceballos, E.⁽²⁾, Lizaraga-Mollinedo, E.⁽³⁾, Mas-Parés, B.⁽³⁾, Ibáñez, L.⁽⁴⁾, Bassols, J.⁽³⁾, López-Bermejo, A.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona.* ⁽²⁾ *Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta de Girona, Girona.* ⁽³⁾ *Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona.* ⁽⁴⁾ *Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.*

Objetivos

Se han descrito asociaciones discordantes entre las concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y la tensión arterial, con escasas publicaciones en niños aparentemente sanos. El IGF-I sérico aumenta durante el crecimiento en paralelo con el calcio y fósforo séricos. En este contexto, nuestro objetivo fue estudiar la asociación entre IGF-I sérico y la tensión arterial en niños aparentemente sanos, junto con la interacción del producto fosfocálcico sérico (Ca*P) en dicha asociación.

Materiales y métodos

Se estudiaron 521 niños aparentemente sanos (edad media 8.8 años) que participaron en un estudio longitudinal de factores de riesgo cardiovascular, de los cuales 158 fueron seguidos a los 4 años. En la visita basal se midió en suero: IGF-I, IGFBP-3, calcio y fósforo. En la visita basal y en la de seguimiento se midieron diversas variables antropométricas (IMC y perímetro de la cintura) y cardiometabólicas [tensión arterial sistólica y diastólica (TAS y TAD), presión de pulso, insulina, HOMA-IR, colesterol HDL y triglicéridos].

Resultados

El IGF-I sérico y la ratio IGF-I/IGFBP-3 se correlacionaron positivamente con el IMC, perímetro de la cintura, TAS, TAD, presión de pulso, insulina, HOMA-IR y triglicéridos (r desde 0.198 a 0.603; todos $p < 0.01$). La fuerza de las asociaciones con la TAS incrementaba a mayor Ca*P en la visita basal y en la de seguimiento del estudio (r desde 0.261 a 0.625 para IGF-I; y r desde 0.174 a 0.583 para la ratio IGF-I/IGFBP-3). Después de ajustar por variables de confusión, el IGF-I y la ratio IGF-I/IGFBP-3 permanecieron independientemente asociadas con la TAS en niños en el tercil superior de Ca*P, tanto en la visita basal como en la de seguimiento del estudio (β desde 0.245 a 0.381; $p < 0.01$; R^2 del modelo de 0.246 a 0.566).

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que el IGF-I sérico es un predictor independiente de la TAS en niños

sanos, especialmente en aquellos con mayor Ca*P sérico.

P2/d2d3-094 Metabolismo y nutrición
RELACIÓN ENTRE LA COMPOSICIÓN NUTRI-
CIONAL DE LA DIETA Y EL GRADO DE OBESI-
DAD EN NIÑOS Y NIÑAS CON SÍNDROME DE
PRADER-WILLI

Amat Bou, M.⁽¹⁾, García-Ribera Ruiz, S.⁽¹⁾, Ramon-Krauel, M.⁽¹⁾, Ibáñez, L.⁽¹⁾, Corripio, R.⁽²⁾, Lerin, C.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.* ⁽²⁾ *Endocrinología Pediátrica, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell.* ⁽³⁾ *Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.*

Introducción

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad de origen genético, siendo ésta su principal complicación y causa de morbi-mortalidad. El manejo de la obesidad, asociada de forma característica a la hiperfagia, supone un reto para familias y profesionales. La supervisión estricta de la dieta, incluyendo una restricción calórica desde edades tempranas, determina de manera significativa la evolución posterior. Sin embargo, no se han establecido recomendaciones específicas en la composición nutricional de la dieta y apenas se conoce su papel en el control del peso en pacientes con SPW. Objetivo: Estudiar la relación entre la composición nutricional de la dieta (distribución de macronutrientes y grupos de alimentos) y el Z-score del índice de masa corporal (IMC-SDS) en una cohorte de niños y niñas con SPW de 4 a 18 años de edad.

Materiales y métodos

Estudio transversal en 34 pacientes con diagnóstico genético de SPW (20 niñas; 11.5 ± 4.3 años; IMC-SDS 1.34 ± 1.44). Se registraron peso, IMC, tensión arterial, glucosa, insulina (índice HOMA-IR), HbA1c, triglicéridos, colesterol y PCR. Para la valoración de la hiperfagia se realizó un cuestionario específico de hiperfagia para esta enfermedad (HQ-CT). Para el estudio nutricional se obtuvo un registro alimentario de 4 días consecutivos supervisado por dietista-nutricionista, analizado mediante el programa de cálculo nutricional DIAL. Las correlaciones entre las diferentes variables y el IMC-SDS se realizaron mediante regresiones lineales multivariantes ajustando por edad y sexo.

Resultados

La distribución según el genotipo en nuestra cohorte fue delección paterna 55%, disomía uniparental materna 32% y defecto de impronta 8%. El 53% presentaban sobrepeso u obesidad (IMC-SDS > 1). Los parámetros clínicos y analíticos estaban dentro del

rango de la normalidad. No observamos ninguna correlación entre el IMC-SDS y el grado de hiperfagia ($\beta_{std}=-0.23$, $p=0.19$) o la ingesta calórica ($\beta_{std}=-0.08$, $p=0.66$), pero sí una asociación positiva con el porcentaje de grasa de la dieta ($\beta_{std}=0.41$, $p=0.03$), especialmente ácidos grasos saturados ($\beta_{std}=0.54$, $p=0.001$), así como con la ingesta de colesterol ($\beta_{std}=0.41$, $p=0.008$). Además, se observó una correlación inversa con el porcentaje de carbohidratos ($\beta_{std}=-0.43$, $p=0.03$) y con la ingesta de fibra ($\beta_{std}=-0.43$, $p=0.003$). Respecto a los grupos de alimentos, el IMC-SDS se asoció significativamente con la ingesta de carne ($\beta_{std}=0.64$, $p<0.001$) y, de manera inversa, con la de fruta ($\beta_{std}=0.55$, $p=0.003$) y más débilmente con la de verduras y hortalizas ($\beta_{std}=-0.42$, $p=0.03$).

Conclusiones

En nuestra cohorte de niños con SPW el IMC-SDS no está asociado a la hiperfagia ni al aportecalórico. Sin embargo, sí existe una relación directa con el porcentaje de ácidos grasos saturados e inversa con el de carbohidratos de la ingesta. Además, encontramos una asociación directa muy significativa con el consumo de carne y negativa con el de fruta. Nuestros resultados sugieren que el incremento del consumo de fruta y la limitación de la ingesta de carne podría resultar beneficioso para el control del peso corporal en estos pacientes.

P2/d2d3-095 Metabolismo y nutrición

CARACTERIZACIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA DE 1300 NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD: RELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CONDUCTUAL, ANTROPOMÉTRICA Y METABÓLICA

Martínez-Villanueva Fernández, J.⁽¹⁾, González Leal, R.⁽¹⁾, Argente Oliver, J.⁽¹⁾, Martos Moreno, G.Á.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

La adherencia al tratamiento en las intervenciones en pacientes con obesidad infanto-juvenil es un factor determinante en el resultado de las mismas, pero insuficientemente caracterizado.

Objetivo

Caracterizar la adherencia al seguimiento de 1300 niños y adolescentes con obesidad, sus factores determinantes y la tasa de éxito en la modificación conductual, así como su relación con la evolución antropométrica y metabólica de los pacientes.

Pacientes y métodos

Estudio observacional retrospectivo de 1300 pacientes con obesidad (47,2% niñas; 53,3% prepúberales; 75,8% caucásicos/19,0% hispanos; edad: $10,46\pm3,28$ años, IMC: $+4,01\pm1,49$ SDS) incluidos

en una intervención terapéutica basada en tratamiento conductual, ejercicio físico y reorganización alimentaria en un hospital terciario. Se revisaron la tasa, el momento y las causas de interrupción del seguimiento y la modificación de conductas relacionadas con obesidad. Se realizó una evaluación comparativa del patrón metabólico entre grupos según sexo, desarrollo puberal y etnia entre el inicio (I) y el final (F) del seguimiento considerando IMC-SDS, glucemia, HOMA, ácido úrico, HDL, LDL, triglicéridos y la existencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Resultados

El tiempo medio de seguimiento fue de $1,59\pm1,60$ años. El 59,9% abandonó el seguimiento; de ellos, el 11,2% tras la visita inicial y el 32,5%, tras conocer el resultado de las pruebas complementarias. El abandono fue superior en varones ($X^2:14,70$; $p<0,05$), prepuberales ($X^2:6,39$; $p<0,05$) e hispanos ($X^2:28,94$; $p<0,001$) en los 6 primeros meses. El 84,1% de los abandonos se produjo en el contexto de incumplimiento de las recomendaciones y en el 10,5%, en el de mejoría clínica. El IMC-SDS en F fue $+3,59\pm1,87$ SDS, menor que el IMC-SDS en I en $-0,37\pm1,25$ SDS ($p<0,001$). Los varones y prepuberales disminuyeron más IMC-SDS ($p<0,01$ y $p<0,001$, respectivamente). El IMC-SDS descendió durante el primer año con una recuperación parcial en el segundo año y una estabilización posterior. El 57,2%, 47,3% y 49,8% de los pacientes reconoció ingesta extemporánea, compulsiva y ausencia de ejercicio físico, respectivamente en F, frente al 81,9%, 74,0% y 74,7% en I (reducción $p<0,001$ en todos los casos). La prevalencia de AGA aislada (sin otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado ni insulinemia) en F fue similar a la encontrada en I (11,3% vs. 6,5%). La prevalencia final de IHC fue menor que la inicial (3,5% vs 9,3%; $p<0,001$). El HOMA descendió entre I y F en la cohorte total ($-0,35\pm2,07$; $p<0,001$), siendo este descenso más intenso en puberales. La prevalencia de hiperuricemia en F (12,6%) fue menor que en I (17,8%; $p<0,05$). La trigliceridemia descendió en F ($-4,99\pm53,54$ mg/dl; $p<0,01$). Los niveles de HDL aumentaron en F ($+2,81\pm8,72$ mg/dl; $p<0,001$). Los niveles de LDL disminuyeron en F ($-4,89\pm17,50$ mg/dl; $p<0,001$). En todos los parámetros metabólicos referidos se observó una correlación entre la magnitud de su variación tras seguimiento y la intensidad de la reducción del IMC-SDS de los pacientes.

Conclusiones

Existe un elevado índice de abandono de la intervención terapéutica de los niños y adolescentes con obesidad, predominante en los primeros seis meses de seguimiento, periodo fundamental para la obtención de una mejoría conductual, antropométrica y metabólica. Pese a la tendencia a la estabilización ponderal tras el periodo inicial, el se-

guimiento, de los pacientes determina una mejoría conductual y en sus parámetros metabólicos.

P2/d2d3-096 Metabolismo y nutrición
EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA Y/O MAGNITUD DE POSIBLES MODIFICACIONES POST-TRAUCCIONALES INDUCIDOS POR ACCIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO EN PLACENTAS PROCEDENTES DE EMBARAZOS COMPLICADOS CON OBESIDAD PREGRÁVIDA

Visiedo García, F.M.⁽¹⁾, Santos Rosendo, C.⁽²⁾, González Domínguez, A.⁽¹⁾, Bugatto González, F.⁽³⁾, Lechuga Sancho, A.M.⁽⁴⁾, Mateos Bernal, R.M.⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Grupo IN-CO24, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽²⁾ Departamento de Biología, Universidad de Cádiz, Cádiz. ⁽³⁾ UGC Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽⁴⁾ Departamento Materno Infantil y Radiología, Universidad de Cádiz, Cádiz. ⁽⁵⁾ Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz, Cádiz.

Objetivos

Un ambiente intrauterino materno, caracterizado por un estado obesogénico con hipertrigliceridemia e inflamación, está estrechamente ligado a la aparición de complicaciones materno-fetales tanto a corto como a largo plazo. Dicho entorno ha sido vinculado con la aparición de un estrés oxidativo en la placenta mediante la formación de especies reactivas al oxígeno (ROS). Sin embargo, se desconoce el papel generado por la acción del óxido nítrico (NO) como otro posible agente inductor de un estrés nitrosativo y/o nitrativo placentario. En este sentido, nuestros objetivos principales fueron: Determinar la presencia y/o magnitud de estrés nitrosativo y nitrativo placentario inducido por la acción del radical libre Óxido Nítrico (NO) y peroxinitrito (ONOO-), respectivamente. Determinar la presencia de estrés oxidativo mediante el estudio de marcadores relacionados con el daño oxidativo placentario y de agentes antioxidantes claves.

Material y métodos

Se extrajeron y analizaron muestras placentarias procedentes tanto de embarazos complicados con obesidad pregestacional (n=9) como de embarazos de gestantes normopeso de curso fisiológico normal (n=9). Por un lado, se llevó a cabo la detección de grupos nitrosotioles (-SNO) en proteínas relacionadas con la supervivencia, viabilidad y funcionalidad de la placenta y, por otro lado, se determinó la presencia y magnitud de grupos 3-Nitrotirosina (-NO₂) para obtener un perfil de nitración representativo, usando el método conocido como Biotin-Switch y la técnica

de Western Blot, respectivamente. Paralelamente, se analizaron marcadores relacionados con el daño oxidativo placentario como el LPO (Lipoperóxidos) y de agentes antioxidantes endógenos (Catalasa y SOD) por técnicas de inmunodetección y métodos espectrofotométricos.

Resultados

Se observó un aumento en los niveles de LPO en placentas de gestantes obesas con respecto a gestantes normopeso (2.5 vs 1.9 nmol MDA/mg proteína, p=0.15) así como de los niveles de expresión proteica de las enzimas antioxidantes Catalasa, SOD; mientras tanto, el análisis de la actividad enzimática Catalasa (0.2 vs. 0.1 nmol H₂O₂/min/mg proteína, p=0.023), actividad isoenzimática SOD (1 vs 0.3 UA, p=0.01) y de la actividad antioxidante total (0.034 vs 0.022 μ mol Trolox/mg proteína, p=0.04) reflejó una disminución significativa en muestras placentarias procedentes de embarazos con obesidad pregrávida. Paralelamente, se determinaron los niveles de expresión de proteínas asociadas con la viabilidad celular (Caspasa 9 y 3 activa) mostrando un aumento significativo en placentas de gestantes obesas. Por otro lado, se observó un incremento (1 vs 2.3 UA, p=0.02) en los niveles de expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible ó iNOS (1 vs 2 UA, p=0.02), encargada de producir NO, en placentas procedentes de embarazos complicados con obesidad pregrávida. Siguiendo esta misma línea, el estudio del perfil de nitrosilación placentario inducido por NO en las proteínas analizadas mostró una reducción significativa en los niveles de nitrosilación de la proteína Akt y, sobre todo, ERK 1/2 y Bcl-2 en placentas obesas, mientras la evaluación del perfil de nitración inducido por la acción del peroxinitrito reflejó claramente la existencia de niveles elevados de nitración en ciertas proteínas placentarias en el grupo obeso con respecto al grupo normopeso (1 vs 2.5 UA, p=0.01).

Conclusiones

El estrés nitrativo se postula, a priori, como un posible agente modulador clave a la hora de ejercer una disfunción proteómica en placentas procedentes de embarazos con obesidad pregrávida. Futuros análisis para la identificación de posibles dianas de acción del peroxinitrito son necesarios mediante el uso de estrategias analíticas y novedosas basadas en aproximaciones proteómicas.

P2/d2d3-097 Metabolismo y nutrición
EFFECTO INDUCIDO POR UN EXCESO DE GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA PLACENTA

Mateos Bernal, R.M.⁽¹⁾, Visiedo García, F.M.⁽²⁾, González Domínguez, A.⁽³⁾, Jiménez Gómez, G.⁽⁴⁾, Lechuga Sancho, A.M.⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz, Puerto Real.

⁽²⁾ Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA) Grupo IN-CO24, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽³⁾ Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Grupo IN-CO24, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽⁴⁾ Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA), Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽⁵⁾ Departamento Materno Infantil y Radiología, Universidad de Cádiz, Cádiz.

Objetivos

Un exceso de exposición de glucocorticoides (GC) in útero está, entre otros aspectos metabólicos, con la generación de un estrés oxidativo alterado mediante la producción de un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una disfunción en la defensa antioxidante en el feto que puede llegar a aumentar el riesgo de aparición de enfermedades metabólicas adultas a través de mecanismos epigenéticos (Programación fetal). Sin embargo, poca atención se ha centrado en el potencial impacto que pueden llegar a ejercer en la placenta y sus complicaciones asociadas. En este sentido, nuestro objetivo principal fue analizar el efecto oxidante que genera una exposición con niveles crecientes de glucocorticoides (especialmente Hidrocortisona) sobre ciertos parámetros de daño oxidativo y de defensa antioxidante en tejido placentario.

Material y métodos

Las placentas fueron obtenidas de diferentes embarazos de curso fisiológico, a término y por cesárea programada (n=5). De cada placenta, se extrajeron explantes placentarios (~100mg) de la región vellosa cercana al cordón umbilical y se expusieron durante 18 horas con 4 condiciones de cultivo: control, corticoides a dosis fisiológicas (1x), corticoides a dosis de estrés (2x) y con corticoides a dosis suprafisiológicas (20x). Se determinaron parámetros de daño oxidativo en lípidos (lipoperóxidos, LPO) y proteínas (grupos carbonilo, C=O), parámetros de defensa antioxidante (actividad catalasa, actividad Superóxido dismutasa o SOD, actividad antioxidante total), niveles de expresión de proteínas antioxidantes endógenas (catalasa, SOD, glutatión peroxidasa o GPx, peroxiredoxina 1 o Prdx-1) así como de la activación de proteínas de señalización celular relacionadas con estrés oxidativo como mTOR, mediante el empleo de técnicas analíticas espectrofotométricas y de electroforesis (Western-Blot).

Resultados

Respecto a los marcadores de daño oxidativo, el análisis de los niveles de grupos carbonilo estaban aumentados a condiciones suprafisiológicas mientras que los niveles de formación de lipoperóxidos (MDA)

no reflejaron cambios significativos en ninguna de las 3 condiciones de dosis con GC. Respecto al análisis de los mecanismos de defensa antioxidante, no hubo diferencias significativas en la actividad antioxidante total tras su exposición prolongada con las diferentes condiciones de cultivo mientras que los niveles de expresión de las principales enzimas antioxidantes endógenas mostraron diferentes perfiles. Así, los niveles de Catalasa y SOD no mostraron diferencias significativas en ninguna de las condiciones de trabajo mientras que los niveles de GPx y Prdx-1 disminuyeron de forma considerable y significativa a condiciones suprafisiológicas. Por su parte, debemos destacar que el análisis isoenzimático de la actividad de la SOD reflejó una disminución considerable y significativa con la dosis más alta mientras que la actividad catalasa mostró un aumento significativo a dosis 2x y 20x. La activación de mTOR a través del estudio del *ratio* mTOR fosforilado/mTOR total fue considerablemente más elevada en la dosis más alta (20x).

Conclusiones

El tejido placentario humano expuesto a una dosis suprafisiológica de GC generó un estado pro-oxidante reseñable mediante un aumento del daño proteico, la inhibición en la actividad SOD y un aumento de la activación de mTOR. Dicho estado puede llegar a inducir una acumulación excesiva de radicales libres como anión superóxido (O₂⁻) que favorezcan la aparición de una disfunción placentaria que afecte directamente a la unidad materno-fetal.

P2/d2d3-098 Metabolismo y nutrición

FACTORES PERINATALES RELACIONADOS CON EL RECIÉN NACIDO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL Y EL DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Serrano Viñuales, I.⁽¹⁾, García Ventura, M.⁽²⁾, De Arriba Muñoz, A.⁽³⁾, Izquierdo Hernández, B.⁽⁴⁾, Romero Sánchez, N.⁽⁵⁾, Rite Gracia, S.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría., Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽³⁾ Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽⁴⁾ Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽⁵⁾ Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción

El crecimiento recuperador rápido en los recién nacidos (RN) con bajo peso para la edad gestacional (PEG) implica un mayor riesgo cardiovascular que puede derivar en un síndrome metabólico. Diversos

estudios muestran ciertas alteraciones hormonales, así como en el índice íntima-media carotídeo en etapas infantiles. La intervención en etapas más precoces podría ayudar en el diagnóstico y tratamiento precoz.

Objetivos

Analizar datos antropométricos, factores hormonales y proinflamatorios, así como el índice íntima-media carotídeo de un grupo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional al nacimiento, así como de un grupo control de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional iniciado 01/2017 de recién nacidos PEG y de un grupo control de recién nacidos con peso adecuado. Se realiza estudio antropométrico, estudio en sangre de cordón de factores hormonales y proinflamatorios (Interleucina 6, TSH, T4 libre, Prolactina, Cortisol, ACTH, IGF-1, IGF-BP3, insulina) así como estudio ecográfico de índice íntima-media carotídeo. Criterios de inclusión: Edad gestacional ≥ 34 SEG, peso y/o longitud < -2 SDS (8 a los 5 minutos y ausencia de reanimación neonatal. Criterios de exclusión: Cromosomopatías o síndromes que asocien malformaciones, patología distinta al bajo peso que motive el ingreso neonatal.

Resultados

La muestra se compone de 65 RN, 45 de ellos PEG. En el grupo de RN PEG el 58% son mujeres y el 42% varones; grupo control el 50% son mujeres y el 50% varones. Los datos antropométricos en el grupo de RN PEG son los siguientes: peso medio 2250 ± 217 g, longitud media $45,5 \pm 2,3$ cm, perímetro abdominal medio $28 \pm 1,5$ cm; estos datos en el grupo control de RN AEG son: peso medio 3550 ± 352 g, longitud media $50 \pm 1,57$ cm y perímetro abdominal medio $30 \pm 2,24$ cm. En relación a los niveles analíticos, destacan los siguientes resultados: Los RN PEG presentan valores de Interleucina-6 de $16,3 \pm 6$ pg/ml, discretamente superior al grupo control en el que el valor fue de $6,3 \pm 2$ pg/ml ($p 0,03$). Se hallan valores de IGF-I de $23,3 \pm 10$ ng/ml, IGF-BP3 $1,15 \pm 0,2$ μ g/ml en el grupo de RN PEG frente a valores de $37,6 \pm 15$ ng/ml y $1,6 \pm 0,39$ μ g/ml respectivamente sin significación estadística.

En cuanto al resto de valores, los RN PEG presentan los siguientes resultados: TSH $9,05 \pm 3,8$ μ UI/ml, T4 libre $0,93 \pm 0,13$ ng/dl, cortisol $5,8 \pm 2,9$ μ g/dl, ACTH 162 ± 100 pg/ml, prolactina $451,4 \pm 200$ ng/ml, insulina 3 ± 2 μ UI/ml. Mientras que el grupo control presentan los siguientes valores: TSH $7,4 \pm 4,4$ μ UI/ml, T4 libre $0,9 \pm 0,14$ ng/dl, cortisol $6,3 \pm 3,5$ μ g/dl, prolactina 384 ± 184 ng/

ml, insulina $4 \pm 3,22$ μ UI/ml. No se han encontrado diferencias estadísticas entre los grupos. El índice íntima-media carotídeo en el grupo RN PEG se sitúa en $0,38 \pm 0,09$ mm que es de $0,28 \pm 0,18$ mm en el grupo control ($p 0,06$).

Conclusiones

En nuestro estudio, los recién nacidos PEG presentan a nivel bioquímico un estado proinflamatorio, evaluado por la elevación de valores de Interleucina-6. El valor del índice íntima-media se encuentra elevado en esta población, ya desde el nacimiento. Estos datos hacen necesaria la intervención precoz para un diagnóstico y tratamiento eficaces. Es necesario el seguimiento de estos recién nacidos de manera multidisciplinar.

P2/d2d3-099 Metabolismo y nutrición

ANTECEDENTES FAMILIARES DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS

Ontoria Betancort, C.⁽¹⁾, Portela Liste, A.⁽¹⁾, Rodrigo Bello, M.T.⁽²⁾, Murray Hurtado, M.⁽³⁾, García Nieto, V.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ⁽²⁾ Radiología pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ⁽³⁾ Nutrición Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ⁽⁴⁾ Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Objetivo

Descripción y comparación de los diferentes factores de riesgo cardiovascular existentes en los progenitores de una muestra representativa de niños obesos y no obesos, así como su relación con otros factores relacionados con obesidad infantil.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo de tipo caso-control. Se estudiaron 69 niños de ambos sexos, de entre 6 y 14 años, con diagnóstico de obesidad o índice de masa corporal (IMC) superior a +2 DE de la media según población de referencia. Se asignó un grupo control de 76 niños sanos de características similares. Se analizaron los antecedentes de riesgo cardiovascular en familiares de primer grado. Se definió en la población adulta, sobrepeso como un $IMC \geq 25$, y obesidad como un $IMC \geq 30$. En ambos grupos de estudio, se realizó la somatometría con determinación del IMC y perímetro de cintura y exploración física completa con medición de la tensión arterial, así como la determinaron de parámetros analíticos relacionados con obesidad infantil. Se definió resistencia a la insulina como un $HOMA \geq 3$ y, síndrome metabólico según los criterios de la *International Diabetes Federation* para población pediátrica.

Resultados

El IMC medio paterno y materno fue significativamente superior en los pacientes obesos ($p < 0,001$). El 47% de los padres y 54,4% de las madres de los niños obesos presentaba obesidad, frente al 12,8% de los padres y 15,7% de las madres de los niños sanos no obesos ($p < 0,001$). El porcentaje de progenitores con sobrepeso también fue elevado en el grupo de pacientes obesos. Al estratificar la gravedad del IMC en el grupo de niños obesos según las DE de la media, se objetivó que el IMC materno aumentaba de forma progresiva a medida que lo hacía la DE del IMC del niño ($p = 0,001$). Se observó una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en los progenitores de los niños obesos respecto al grupo control ($p < 0,001$). Esta diferencia fue estadísticamente significativa en relación a la presencia de HTA paterna (33,3% vs 15,7%; $p = 0,017$), diabetes mellitus tipo 2 paterna (15,1% vs 1,4%; $p = 0,003$), antecedente de accidente cerebrovascular paterno (3% vs 0; $p < 0,001$) y diabetes gestacional materna (19,1% vs 7,9%; $p = 0,041$). Por otra parte, en la muestra de niños obesos, se objetivó que aquéllos sin antecedentes de dislipemia materna ni paterna, mostraban con menor frecuencia síndrome metabólico ($p = 0,001$). El 47% de los niños obesos con resistencia a la insulina presentaban antecedentes de HTA paterna, frente al 18,7% de los niños obesos sin resistencia a la insulina ($p = 0,01$). Asimismo, el 60% de los niños obesos con deficiencia de vitamina D tenían antecedentes paternos de dislipemia, frente al 20,7% de los niños con niveles normales ($p = 0,012$).

Conclusiones

Se constata la influencia de los factores genéticos en la aparición de obesidad infantil. La existencia de obesidad en los progenitores es un importante factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en su descendencia, observándose cómo influye el grado de obesidad materna en el IMC de los hijos. Estos resultados permiten identificar poblaciones de riesgo para establecer estrategias precoces.

P2/d2d3-100 Metabolismo y nutrición

LA RATIO BILIRRUBINA/TRIGLICÉRIDOS PREDICE CAMBIOS DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN NIÑOS SANOS PREPUBERALES

Puerto-Carranza, E.⁽¹⁾, Nuevo Casals, S.⁽¹⁾, Roca Portella, B.⁽¹⁾, Prats-Puig, A.⁽²⁾, Ibáñez, L.⁽³⁾, Bassols, J.⁽²⁾, López Bermejo, A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. ⁽²⁾ Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. ⁽³⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Antecedentes

Bajas concentraciones séricas de bilirrubina y al-

tas de triglicéridos se asocian de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Tanto la bilirrubina como los triglicéridos regulan la secreción de insulina y la captación de glucosa. Los estudios en niños sanos son limitados y no existen estudios longitudinales que relacionen la bilirrubina o la ratio bilirrubina/triglicéridos con marcadores metabólicos. Objetivo: Analizar las asociaciones independientes de la bilirrubina y la ratio bilirrubina/triglicéridos con la resistencia y secreción de insulina y la HbA1c en una cohorte de niños sanos prepuberles.

Sujetos y métodos

Se analizó una cohorte de 249 niños sanos prepuberles (edad media 8,8 años) de los cuales 140 (57%) fueron reevaluados al cabo de 4 años (edad media 12,9 años). Se estudiaron datos antropométricos y analíticos (bilirrubina total, triglicéridos, glucosa, insulina HOMA-IR, HOMA- β y HbA1c, medidos en sangre venosa en ayunas). Se analizaron las correlaciones bivariadas y asociaciones independientes en modelos de regresión lineal múltiple.

Resultados

La bilirrubina total se asoció de manera independiente de la edad, pubertad, sexo, IMC, perímetro abdominal, HOMA-IR y HOMA- β con la HbA1c basal ($\beta = -0,216$; $p < 0,0001$; $R^2 = 3,5\%$) y la HbA1c del seguimiento ($\beta = -0,308$; $p < 0,0001$; $R^2 = 8,9\%$). Dichas asociaciones fueron más intensas para la ratio bilirrubina/triglicéridos: HbA1c basal ($\beta = -0,332$; $p < 0,0001$; $R^2 = 10,7\%$); HbA1c del seguimiento ($\beta = -0,353$; $p < 0,0001$; $R^2 = 11,9\%$).

Conclusiones

La bilirrubina y la ratio bilirrubina/triglicéridos se asocian de manera independiente con la HbA1c en niños sanos prepuberles y predicen cambios de dicho parámetro en el seguimiento clínico. Nuestros resultados indican que la bilirrubina puede regular la tolerancia a la glucosa en niños sanos.

P2/d2d3-101 Genética

GEN GNAS: LA IMPORTANCIA DEL IMPRINTING

Alcázar Villar, M.J.⁽¹⁾, Rivero Martín, M.J.⁽¹⁾, García Rastrilla, R.⁽¹⁾, Montes Bentura, D.⁽¹⁾, Alarcón Alacio, M.T.⁽¹⁾, Castaño González, L.A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. Madrid. ⁽²⁾ BioCruces, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo (Bizcaia).

Introducción

El pseuhipoparatiroidismo (PHP) engloba un conjunto de trastornos caracterizados por hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de la hormona paratiroidea (PTH) por resistencia variable

de ésta en sus tejidos diana. La alteración genética reside en el gen GNAS (20q13.2-13.3) que codifica la proteína de señalización esencial Gs?, que actúa en la vía de la PTH y otras hormonas, y está sometida al fenómeno de *imprinting*.

Caso1

Varón de 10 meses remitido por calcificaciones cutáneas. Seguimiento en otro centro por hipotiroidismo congénito (estudio de imagen sin alteraciones). Exploración física (EF): Índice de masa corporal (IMC): 21,8 kg/m² (+2,3DE), facies redondeada y braquidactilia. Analítica: calcio: 9,7 mg/dl, fosfato: 6,1mg/dl, PTHi: 61 pg/ml, 25-(OH) vitamina D: 35,8 ng/ml, TSH: 5,71 µUI/ml, IGFBP-3: 2,9 mcg/ml, IGF-1: 44 ng/ml. Locus GNAS: mutación en heterocigosis en el exón 7 (PHP1A). Edad actual: 9,5 años. Talla: 124 cm (-2,31 DE), IMC: 23,32 % (+ 1,6 DE), VC: 3,9 cm/año (-1,51 DE).

Caso2

Madre de caso 1: calcificaciones cutáneas, talla baja, clinodactilia 5º dedo mano. Braquidactilia. Analítica: calcio: 8,9 mg/dl, fosfato: 4,2 mg/dl, PTHi: 25 pg/ml, 25-(OH)vitamina D: 24,5 ng/ml, magnesio: 1,9 mg/dl. Locus GNAS: mutación en el exón 7 (pseudopseudohipoparatiroidismo, PPHP). Caso3 Niña de 5,5 meses remitida por obesidad y fenotipo compatible con PHP1A. EF: Peso: 8,22 kg (0,84 DE). Talla: 60 cm (-2,17 DE). IMC: 22,83 % (+3,88 DE). P. cefálico: 41 cm (-1,65 DE). Segmento superior/segmento inferior: 1,1. Braza: 58 cm. Analítica: hipotiroidismo (TSH 12,375 µUI/mL T4 Libre 0,73 ng/dL) Anticuerpos Antitiroideos: negativos. Calcio:10,0 mg/dl, fosfato 6,8 mg/dl, PTHi 220 pg/ml, 25-(OH) vitamina D:77,2 ng/ml. No lesiones cutáneas. Locus GNAS: heterocigosis de variante de significado incierto *c.530+5_530+8del*. Edad actual: 10 meses. Talla: 70,5 cm (-0,5 DE). IMC: 23,06 % (+ 3,56 DE). PC: 45 cm (+0,01 DE) Caso4 Varón de 7 años remitido por hipocalcemia e hiperfosfatemia. Astenia y problemas de coordinación. Dentición tardía. No espasmos musculares. Antecedentes de retraso psicomotor, convulsiones febriles, macrocefalia y rasgos torpes. Antropometría normal, exploración física sin hallazgos. Ca²⁺: 5,9mg/dl, fosfato: 7 mg/dl, PTHi: 1230 pg/ml, 25-(OH)vitamina D: 28 ng/ml, CK: 421U/l y TSH: 3,7 µUI/ml. Locus GNAS: Presencia de mutación en el exón XI?s, A/B y NESPAS, consistente en pérdida de metilación (PHP1B). Al año del diagnóstico TSH: 9,7 µUI/ml, T4L: 0,72 ng/dl. Edad actual: 10,3 años. Talla: 141 cm (-0,07 DE) IMC: 16,96% (-0,5DE). VC: 5,7 cm/año (+0,98). Caso5 Niña de 8 meses con lesiones en piel compatibles con osteoma en placa. IMC -1,63 DE. Analítica: calcio: 10,5 mg/dl magnesio: 2,4 mg/dl, fosfato: 5,6 mg/dl, PTHi: 79 pg/ml; 25-(OH) vitamina D: 16,3 ng/ml, TSH: 2,807 µUI/ml. Locus GNAS: mutación en heterocigosis en el exón 12.

Evolutivamente progresión del osteoma glúteo izquierdo, compatible con heteroplasia ósea progresiva (HOP), y placas similares de menor tamaño (< 2cm) en cara externa de pierna izquierda, costado derecho superior, costado izquierdo y zona periumbilical. Edad actual: 8,6 años. Talla: 131 cm (-0,22 DE), IMC: 19,11 (0,49 DE), VC: 6 cm/año (+ 0,32 DE).

Conclusiones

Mutaciones inactivantes en gen GNAS provocan PHP1A o PHP1C cuando son transmitidas por la madre; cuando son transmitidas por el alelo paterno producen PPHP o en algunos casos HOP. Existe un gran solapamiento en las características bioquímicas, fenotípicas y moleculares de los subtipos clásicos del PHP, pudiendo coexistir distintos subtipos en una misma familia, de ahí la importancia del estudio genético del gen GNAS.

P2/d2d3-102 Genética

SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER EN NUESTRA COMUNIDAD

Álvarez, S.⁽¹⁾, Baza Del Amo, A.⁽¹⁾, Alonso, L.⁽¹⁾, García Urruzola, F.⁽¹⁾, Rey Galán, C.⁽¹⁾, Riaño Galán, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Objetivos

Evaluación del grado de cumplimiento de las recomendaciones de la nueva guía de práctica clínica en el seguimiento de las pacientes con Síndrome de Turner (ST)1 en nuestra Comunidad y de los aspectos más deficitarios en este seguimiento. Material y método: Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes diagnosticadas de ST y seguidas en consulta de endocrinología pediátrica en hospitales de nuestra Comunidad. Recogida de variables recomendadas por dicha guía respecto a crecimiento y pubertad, fertilidad, riesgo cardiovascular, seguimiento de otras comorbilidades, cribado neurocognitivo y transición. Análisis de datos con el programa Access.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 13 pacientes entre 0 y 16 años con edad media al diagnóstico de 7,15 años. Un 38,5% presentaban monosomía pura (45,X), seguido de isocromosoma X y mosaicismos 45,X/46,XX. A nivel global se obtuvo un cumplimiento del 76,5% de las recomendaciones de la guía, siendo un 22,5% de datos no valorables por no constar en la historia clínica. En relación con crecimiento y pubertad, se cumplieron el 79% de las medidas indicadas, siendo un 8,8% no valorables. El 100% de las pacientes recibió hormona de crecimiento (GH) con su correspondiente monitori-

zación (medición de talla e IGF-1 periódicamente) presentando todas buena velocidad de crecimiento, si bien el 25% recibió la dosis recomendada por la guía. No se administró oxandrolona en ningún caso. La terapia con hormonas sexuales presentó un cumplimiento del 100%. En el ítem fertilidad el cumplimiento fue del 100%, con un 30,8% de datos no valorables. En el grupo de medidas relacionadas con riesgo cardiovascular hubo un cumplimiento del 77,3%, siendo el 26,6% de datos no valorables, destacando un 91,7% de evaluación por cardiólogo pediátrico, realización de ecografía transtorácica y electrocardiograma al diagnóstico, y un 100% en el seguimiento. Se valoró anualmente la tensión arterial en todas las pacientes, no presentando indicación de registro Holter ni prueba de esfuerzo. Las medidas más deficitarias fueron la realización de Resonancia Magnética (RM) (7,7%) y la ausencia de entrega de consejos acerca del diagnóstico precoz de disección aórtica. En cuanto a la transición a la asistencia de edad adulta, se cumplió el 41,7% de medidas que se pudieron valorar, con un 23,1% de datos no valorables. La ausencia de un protocolo en la Comunidad hizo que no se cumpliera la existencia de coordinación en la transición. En cuanto al seguimiento de otras comorbilidades se obtuvo un grado de cumplimiento del 78,2% siendo bueno en la mayoría de las variables, especialmente los controles analíticos. Por último, respecto a los aspectos neurocognitivos y conductuales la valoración es difícil con un 61,5% de medidas no valorables, si bien se obtuvo un cumplimiento del 80% de las valorables.

Conclusiones

Al ser una revisión retrospectiva, nos hemos encontrado con dificultades para la recogida de datos, lo que ha limitado el análisis de muchas de las variables, así como una posible pérdida de pacientes por no existir una buena codificación ni registro de ST. Sería necesario establecer un protocolo de actuación y en especial uno de transición para seguimiento de las posibles comorbilidades cardiovasculares en edad adulta. 1Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Greffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guideline for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177: 1-70.

P2/d2d3-103 Genética

ENANISMO PRIMORDIAL MICROENCEFÁLICO OSTEODISPLÁSICO TIPO 2: A PROPÓSITO DE UN CASO

Segovia Ortí, R.⁽¹⁾, Castro Corral, L.⁽²⁾, De Sotto Esteban, D.⁽³⁾, Armero Bujaldón, C.⁽¹⁾, Mínguez Vanrell, M.⁽²⁾, Caimari Jaume, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Comarcal de Inca, Inca. ⁽³⁾ Pediatría, Clínica Rotger, Palma de Mallorca.

Introducción

El enanismo primordial microencefálico osteodisplásico tipo 2 (MOPDII), es causado por una mutación en el gen de la pericentrina y están descritos unos 150 casos en todo el mundo. Se caracteriza por grave retraso del crecimiento pre y postnatal, microcefalia grave, desproporción progresiva y displasia ósea, facies características, displasia dental, enfermedad cerebrovascular, escoliosis, obesidad y resistencia insulínica. Los pacientes adultos generalmente alcanzan una altura final por debajo de 100 - 110 cm.

Descripción del caso

Varón, hijo de padres sanos, primos hermanos, marroquíes. En ecografías prenatales se detecta oligoamnios, riñón multiquistico izquierdo y retraso de crecimiento intrauterino (CIR). Nace a las 35 semanas de gestación, CIR severo (peso -1.43 DE y longitud -3.86 DE). Fenotipo dismórfico con facies aplanada, clinodactilia del 5º dedo bilateral, implantación baja del primer dedo de ambos pies, extremidades cortas, hipertonia con pulgares incluidos.

Evolución

Estudio hormonal y genético del enanismo: factores de crecimiento normales, estudio metabólico normal, cariotipo 46XY y estudio genético de Silver-Russell negativo. Displasia renal bilateral que evoluciona con los años a una insuficiencia renal grado IV. Retraso ponderoestatural con reflujo gastroesofágico severo que precisa alimentación percutánea. Criptorquidia. Retraso del lenguaje y paraparesia espástica, síndrome de Moya Moya con hipoperfusión en la resonancia cerebral. Escoliosis severa, coxa vara y luxación en articulación humero-cubital y radial. Evoluciona hacia un enanismo proporcionado severo, talla a los 8 años hasta -9,7DS, se desestimó el tratamiento con hormona de crecimiento tras revisión bibliográfica y por la importante afectación renal. Obesidad troncular sin dislipemia asociada. Se confirma la sospecha diagnóstica de enanismo primordial microcefálico osteodisplásico tipo 2 (MOPD II, mutación c.3568dup (p.Cys1190Leufs*4) en el gen PCTN. Con 7 años, presenta hiperglucemias en contexto de cirugía que, tras manejo inicial con insulina, se resuelven espontáneamente. Debuta 6 meses después con hiperglucemia y coma hiperosmolar, convulsión y accidente cerebro-vascular transitorio (hipomovilidad brazo derecho y afasia de 24h de duración). Se pautan insulinas de forma permanente. Fallece con 8 años y medio por pancreatitis aguda e insuficiencia respiratoria multifactorial, tras limitación del esfuerzo terapéutico, conforme con la familia.

Recomendaciones

El MOPDII precisa un manejo multidisciplinar por la variedad de sus comorbilidades. Endocrinológicamente, resaltar que se ha ensayado para el tratamiento con hormona de crecimiento, sin mejoría en la estatura final y exacerbación de la resistencia insulínica, por lo que no se recomienda. Se ha probado tratamiento con IGF-1 recombinante, retirándose por empeoramiento de la displasia esquelética. Recientemente se ha informado que la resistencia severa a la insulina, obesidad, diabetes y dislipemia son características del MOPDII. La resistencia insulínica se adquiere entre los 5 y los 10 años de edad, se piensa que la alteración de la pericentrina conduce a una diferenciación de adipocitos alterada con una absorción de glucosa reducida. La diabetes tipo 2 de aparición temprana contribuyen a importante morbi-mortalidad, por lo que se recomienda evaluar anualmente la glucosa en ayunas, perfil lipídico y función hepática. Para el manejo nutricional, se ha publicado una gráfica específica del cambio promedio en el aumento de peso diario. La herencia es autosómica recesiva, siendo importante el asesoramiento genético. El abordaje es sintomático. La enfermedad va acompañada de numerosas complicaciones por lo que la esperanza de vida está disminuida.

P2/d2d3-104 Genética

NO ES ORO TODO LO QUE RELUCE: PSEUDO-HIPOPARATIROIDISMO TIPO 1A VERSUS PSEUDOPSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Vado, Y.⁽¹⁾, Garzón-Lorenzo, L.⁽²⁾, Pereda, A.⁽¹⁾, Valenzuela, I.⁽³⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽⁴⁾, Pérez De Nanclores, G.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Grupo de Investigación de Enfermedades Raras, Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, Álava. ⁽²⁾ Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽³⁾ Àrea de Genètica Clínica i Malalties Minoritàries, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽⁴⁾ Sección de Endocrinología, Nutrición y Dismorfología Infantil, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) engloba un grupo de enfermedades endocrinas cuya manifestación determinante es la resistencia a la PTH. Clásicamente, los pacientes con PHP tipo 1a (PHP1A) presentan fenotipo de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (AHO), caracterizado por una estatura baja, obesidad, osificaciones ectópicas y braquidactilia. Además, junto a la resistencia a la PTH, pueden presentarla también a la TSH y gonadotrofinas. Por otro lado, en una misma familia pueden encontrarse pacientes que presentan el fenotipo

AHO en ausencia de resistencia a hormonas, diagnosticados como pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) debido a que ambos cuadros están causados por mutaciones inactivantes en el gen GNAS, en el alelo materno en el caso de PHP1A o en el paterno en los pacientes con PPHP. De acuerdo a la nueva clasificación, ambos se englobarían como iPPSD2.

Descripción de los casos clínicos

Presentamos dos pacientes, no emparentados, en seguimiento por retraso del crecimiento intrauterino. En su evolución se objetivó talla baja postnatal, obesidad, PTH elevada, retraso en el desarrollo madurativo y, en uno de los casos, osificaciones subcutáneas. Ante la sospecha clínica de PHP1A se realizó el estudio genético del gen GNAS mediante secuenciación Sanger, identificándose alteraciones patogénicas en heterocigosis en cada uno de los pacientes (p.Asp224Ala en el primer paciente y p.Lys294Glu en el segundo, ambas nóveles). El estudio parental determinó que en ambos casos la alteración se había producido *de novo*. Para identificar el origen parental de las variantes, se realizó una RT-PCR alelo específica a partir de RNA obtenido de sangre periférica. A pesar de la presencia de resistencia hormonal, que sugeriría el diagnóstico de PHP1A y, por tanto, alteración en el alelo materno, en los estudios de RNA se confirmó que las variantes se encontraban en el alelo paterno, lo que implicaría el diagnóstico de PPHP. La revisión de la evolución del metabolismo fosfocálcico y resistencia hormonal mostró valores elevados de PTH de forma intermitente, con determinaciones de calcio y fósforo sérico siempre en el rango de normalidad, sin necesidad de tratamiento. Ambos pacientes también presentaban resistencia a la TSH.

Conclusiones

Los pacientes con pseudopseudohipoparatiroidismo también pueden presentar resistencia a la PTH (y a la TSH), aunque es necesario realizar estudios en series más amplias para conocer su evolución. La determinación del origen parental de la alteración genética en las formas *de novo* es determinante debido a este solapamiento clínico entre PHP1A y PPHP. Trabajo parcialmente financiado por el instituto de Salud Carlos III (PI16/00073) y el departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (GV2016/111105; GV2017/111040).

P2/d2d3-105 Genética

FENOTIPO COMPATIBLE CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI, ¿DEBERÍAMOS PENSAR EN ALGO MÁS?

Ortigosa Gómez, S.⁽¹⁾, Bonet Alcaina, M.⁽¹⁾, Pérez Jurado, L.⁽²⁾, Aznar Lain, G.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona.* ⁽²⁾ *Genética clínica, Hospital del Mar, Barcelona.* ⁽³⁾ *Neuropediatría, Hospital del Mar, Barcelona.*

Introducción

El síndrome de Schaaf-Yang (SSY) fue descrito en 2013 en individuos con mutaciones en la copia paterna del gen *MAGEL2* situado en la región 15q11-15q13. Estos pacientes presentan un fenotipo similar al síndrome de Prader-Willi (SPW) el cual incluye hipotonía neonatal, problemas de alimentación y discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, hipotiroidismo y talla baja, junto con contracturas distales. Se presenta el caso de un paciente con una variante patogénica en el gen *MAGEL2* que causa SSY. Debido a que este síndrome ha sido descrito recientemente, hay pocos casos publicados en la literatura.

Descripción del caso / evolución

Niño de 11 años en seguimiento en neurología por retraso psicomotor con rasgos de trastorno del espectro autista junto con discapacidad intelectual, fenotipo compatible con SPW y diabetes mellitus. En la historia clínica destaca recién nacido a término con antropometría neonatal normal, presenta hipotonía con succión débil y dificultades para la alimentación, luxación congénita de caderas, nariz antevertida, micrognatia, paladar alto y fositas preauriculares bilaterales, dedos afilados, pulgar corto y pies valgos y cavos. Se realiza cariotipo, estudio de SPW a través de MLPA de metilación y screening de enfermedad metabólica que resultan normales. Presenta mejoría progresiva de la hipotonía, posteriormente aparece hiperfagia con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 1 no inmune a los 4 años de edad, con discapacidad intelectual y defectos en el lenguaje asociado a un fenotipo peculiar (dismorfias leves, facies inexpresiva, voz aguda, marcha con apoyo en valgo, dificultad para levantarse, manos y pies pequeños, dedos afilados y amorcillados). Dada la clínica, se continúan estudios complementarios: MLPA de regiones subteloméricas y microdeleciones, CGH-array, RMN craneal, electroencefalograma, electromiograma y electroneurograma que resultan normales. Finalmente dada la ausencia de diagnóstico tras las exploraciones realizadas se solicita secuenciación del exoma detectándose mutación heterocigota en el gen *MAGEL2* en el cromosoma 15q11, siendo diagnosticado de SSY.

Conclusiones / Recomendaciones

Dado que los pacientes con SSY presentan en etapas tempranas de la vida un fenotipo parecido al SPW, se debería estudiar esta mutación en los niños con clínica similar al SPW con estudio genético para el mismo negativo. Aunque comparten características comunes con el SPW, dado los pocos casos publicados, se tiene poco

conocimiento sobre los hallazgos endocrinológicos de estos pacientes y su evolución a largo plazo. Un diagnóstico genético precoz hace que se pueda establecer un seguimiento individualizado de estos pacientes, lo que puede conducir a una mejora significativa en el pronóstico y la calidad de vida de niños y adolescentes con SSY.

P2/d2d3-106 Genética

SÍNDROME SCHAAF-YANG. SERIE DE CASOS

Lázaro Rodríguez, I.⁽¹⁾, Cruz Rojo, J.⁽¹⁾, Martínez López, M.D.⁽¹⁾, Gómez Cano, M.D.⁽¹⁾, Pérez Mohand, P.P.⁽¹⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Endocrino pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

Introducción

Ante un lactante con problemas de succión e hipotonía debe descartarse síndrome de Prader-Willi. Existe otro síndrome que es mucho menos conocido y frecuente, con un fenotipo similar a éste en algunos aspectos, aunque muy distinto en otros, y que debe ser tenido en cuenta en pacientes con características de este síndrome en los que no se encuentre causa.

Descripción de los casos

Se presentan 3 casos clínicos de pacientes con síndrome de Schaaf-Yaang. El primer paciente, tiene actualmente, 15 años, cuenta con varios familiares de 2º y 3º grado afectados de discapacidad intelectual sin otros antecedentes de interés. Presentó macrosomía y macrocefalia al nacimiento e hipoglucemias neonatales transitorias. En periodo de lactante sufrió parada cardiorrespiratoria debido a macroglosia precisando cirugía, tuvo además problemas de succión, hipotonía axial con hipertonia de miembros, retraso psicomotor importante con epilepsia y estrabismo. Durante la evolución desarrolló un panhipopituitarismo por hipoplasia hipofisaria con necesidad de tratamiento con hormona tiroidea, GH recombinante y testosterona, criptorquidia que precisó cirugía y estreñimiento pertinaz. No obesidad. Presenta campodactilia y pulgares aductos, *genu flexo* y pies equinovaros. En el exoma dirigido de discapacidad se ha encontrado una variante en el gen *MAGEL-2* en heterocigosis (c.2945_2946del(pSer598,2*)). Este cambio no ha sido descrito previamente en la literatura ni en bases de datos pero, dado que genera una proteína truncada, lo más probable es que se trate de un cambio patogénico. El segundo paciente tiene actualmente 9 años, sin antecedentes familiares de interés. Su embarazo y su parto fueron normales. Tuvo episodios de hipoglucemia desde los 2-8 años precisando nutrición enteral continua. Retraso mental. Talla baja por déficit de GH en tratamiento con GH recombinante. No obesidad. Valor bajo de densidad mineral ósea para la edad y sexo (-3.9DE

en cuello femoral). Criptorquidia bilateral intervenida. No ha iniciado desarrollo puberal. Estreñimiento. Apnea del sueño en tratamiento con CPAP hasta los 8 años y otitis serosa que ha precisado colocación de drenajes. Desde el punto de vista ortopédico flexo de rodillas que precisó cirugía y artrogrupos distal con contractura codos. En el exoma clínico se detecta mutación ya reportada como patogénica en *MAGEL-2* (c.1996_1997dup(p.Gln666Profs*37)), que también se detecta en mosaico bajo en el padre. El tercer paciente tiene actualmente 10 años, no tiene antecedentes familiares de interés salvo hipercolesterolemia familiar. Durante el embarazo se detectó polihidramnios y fue CIR tardío, con percepción de pocos movimientos fetales. Retraso psicomotor, hipotonía axial e hipertonia de miembros. Hipercolesterolemia en tratamiento con resinas. Déficit GH en tratamiento con GH. No obesidad. Densitometría ósea normal. Otitis serosa y SAOS que ha precisado adenoidectomía y amigdalectomía. Presenta campodactilia, hipercifosis tratada con corsé. En la secuenciación masiva se ha detectado mutación en *MAGEL-2* en heterocigosis (c.2056_2066del(p.Trp686Alafs*23)) *de novo* en el niño. Este cambio no ha sido descrito previamente en bases de datos ni en la literatura, pero al producir una proteína truncada se considera patogénica.

Conclusiones

El síndrome de Schaaf-Yang se describió por primera vez en 2013 en 4 pacientes. Se produce por mutaciones en *MAGEL-2* localizado en cromosoma 15q11.2 (región crítica de Prader-Willi), con herencia autosómica dominante e impronta materna. Su gravedad clínica es variable presentando ciertas diferencias con el síndrome de Prader Willi como son mayor prevalencia de contracturas articulares, mayor prevalencia de TEA y presentar menos frecuentemente hiperfagia y obesidad.

P2/d2d3-107 Genética

SÍNDROME DE PRADER WILLI: LA IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA CLÍNICA

Núñez Fernández, Á.⁽¹⁾, Romero Pérez, M.M.⁽¹⁾, Bermúdez De La Vega, J.A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ UGC Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

Introducción

El síndrome de Prader Willi (SPW) es un trastorno de origen genético causado por la ausencia de expresión de diversos genes paternos en el cromosoma 15q y que determina la principal causa de obesidad sindrómica en la infancia. A continuación, presentamos el caso de un paciente con fenotipo característico de SPW y un primer estudio genético normal.

Descripción del caso

Varón de 8 años y 5 meses derivado desde consulta de Neuropediatría por presentar sobrepeso y criptorquidia. Como antecedentes personales cabe destacar: Antropometría al nacimiento (41+6): peso 2700gr(p2, 2.09DE); longitud 50cm(p23, -0.75DE). Ingreso durante el periodo neonatal por crisis de hipoglucemia, hipotonía y criptorquidia. Se realizaron RMN cerebral y EEG que resultaron normales. A los 20 meses de vida es derivado a Neuropediatría por retraso en adquisición de habilidades de la esfera motriz y cognitiva, alteración de la conducta y debilidad muscular. Ante la sospecha de un posible cuadro sindrómico se solicita cariotipo que resulta normal y estudio genético para SPW en el que no se observa delección de región 15q11.2q13. También se realiza RMN cerebral en la que se observa dilatación ventricular pasiva que sugiere atrofia. Derivado a Unidad de Maduración para continuar seguimiento. Recibe estimulación en CAIT hasta los 4 años, posteriormente en centro privado. A los 4 años es derivado de nuevo a Neuropediatría por sospecha de crisis cerebral, un único episodio. EEG normal. Escolarizado, adaptación curricular. Ocasional agresividad hacia sus compañeros. Exploración: Cuello corto, nariz puntiaguda, microretrognatia. Obesidad troncular. Desarrollo sexual normal masculino, pene de longitud y grosor normales. Bolsa escrotal hipoplásica, no se palpan testículos en escroto ni en canal inguinal. Tanner G1P1. Resto de la exploración normal. Antropometría: peso 34.7kg (p68, 0.47DE); talla 119.5cm (p2, -2.29DE); IMC 24.3 % (p98, 2.12DE); perímetro abdominal 76cm (p>99, 2.51DE). Se solicita: hemograma normal; perfiles bioquímico, hepático, lipídico, tiroideo y celiaco normales; inmunoglobulinas, insulina, IGF-1 e IGF BP3 normales; LH.

Conclusiones

El mecanismo genético más frecuente causante de SPW es la presencia de delecciones de región 15q11-q13, supone un 65-75% de los casos. No obstante, el 20-30% restante corresponde a disomía uniparental de origen materno del cromosoma 15q11-q13. Por lo tanto, ante una elevada sospecha clínica y ausencia de delecciones en el estudio genético, recomendamos completar el estudio genético por la posibilidad de encontrar una disomía uniparental u otro tipo de alteración genética, evitando así un diagnóstico tardío y las consecuencias que ello conlleva.

P2/d2d3-108 Genética

SÍNDROME DE TURNER: REVISIÓN MULTIDISCIPLINAR PARA UN PROGRAMA DE TRANSICIÓN A ADULTOS

Domínguez Riscart, J.⁽¹⁾, Saez Gallego, B.⁽¹⁾, Velázquez González, A.⁽¹⁾, Barreda Bonis, A.C.⁽¹⁾, Salamanca Fresno, L.⁽¹⁾, González Casado, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos

El síndrome de Turner (ST) es la cromosomopatía asociada a talla baja más frecuente en la población. Este síndrome asocia comorbilidades que precisan seguimiento periódico. Existen protocolos establecidos del manejo de esta patología en el periodo infanto-juvenil. Sin embargo, hay muchas pérdidas de seguimiento tras alta a adultos. Se plantea por tanto un programa de transición con el que se pretende el paso de estas niñas del servicio infantil al de adultos, de manera progresiva, multidisciplinar y activa para intentar una buena transición, adherencia al tratamiento y seguimiento. Planteamos este estudio para conocer la situación de nuestras pacientes adolescentes susceptibles de entrar en el programa de transición a adultos.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyen las pacientes con síndrome de Turner entre 12-18 años que han sido atendidas en nuestro centro desde Enero de 2018 hasta Diciembre de 2018, mediante revisión de historias clínicas.

Resultados

Se incluyeron 18 pacientes. 7 (38,9%) presentó cariotipo clásico (45XO), 5 (27,3%) mosaicos (45XO / 46XX), 3 con disgenesia gonadal (45XO / 46 XY) y 3 (16,7%) con anomalías del cromosoma X. El 100% de las pacientes han recibido tratamiento con hormona de crecimiento, con una mediana de duración de 7,3 años (6.3 - 8.9), alcanzando una mediana de DE de talla adulta: -1.58 (-1.93 - -1.09). También recibieron tratamiento con esteroides sexuales 13 (72.2%), alcanzado un 66% estadio de Tanner IV-V, el resto iniciaron pubertad espontáneamente. Presentan comorbilidades asociadas: cardíacas 8 (53%), siendo los más frecuentes válvula aórtica bicúspide e hipertrofia de ventrículo izquierdo; dos precisaron cirugía cardíaca. Afectación nefrourológicas: 2 pacientes con riñones en herradura sin desarrollar enfermedad renal crónica. Alteraciones autoinmunitarias: 1 con vitíligo y 1 con alopecia areata. En 6 pacientes (33%) se observa anticuerpos antiperoxidasa y ecografía compatible con tiroiditis y se trataron con Levotiroxina 4 pacientes. Dos pacientes (11%) padecían celiaquía. En sobrepeso 2 pacientes (11%) y 1 (6,5%) con obesidad. Una paciente precisó tratamiento con metformina por hiperinsulinismo. HbA1 mediana de 5.1 (5.0 - 5.3). Elevación de Triglicéridos en 2 paciente (11%) y 1 (6,5%) con elevación de LDL. Trastornos psicopatológicos: ansiosos en 6 pacientes (33%), una de ellas tratada con sertralina y 2 presentaron ideación de muerte. 2 pacientes (11%) diagnosticadas de TDHA. Presentaron hipoacusia de transmisión por otitis media serosa de repetición 6 pacientes (33%).

Se realizó densitometría ósea en 12 (66%) observándose un z-score de 0.01 (-1.5 - 0.35).

Conclusiones

En nuestras niñas con ST se observan múltiples comorbilidades que precisan un seguimiento adecuado y screening bien establecido. Por ello es muy importante preparar al adolescente, a través de un protocolo de transición, para este cambio, recopilar todas las comorbilidades de cada paciente y hacer las pruebas complementarias precisas antes de la transición a la edad adulta.

P2/d2d3-109 Genética

MICRODELECIÓN 16P11.2 ASOCIADA A OBESIDAD Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS: CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

Carmona Ponce, J.D.⁽¹⁾, Rodríguez León, B.⁽²⁾, Perriñez Vasco, Á.⁽²⁾, López Becerra, Y.⁽²⁾, Espino Aguilar, R.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Unidad endocrinología pediátrica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ⁽²⁾ Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción

La microdelección 16p11.2 es una alteración citogenética asociada, con frecuencia, a trastornos del espectro autista (TEA), sobrepeso y enfermedades relacionadas con el desarrollo neuronal. Se trata de un síndrome de genes contiguos debido habitualmente a microdeleciones *de novo*, aunque también puede ser heredado con patrón autosómico dominante. Su prevalencia en población general es de 1/5000 en la población general y en pacientes con TEA 1/150. El diagnóstico diferencial incluirá procesos con retraso del desarrollo y rasgos dismórficos menores.

Descripción del caso

Niño de 6 años en seguimiento multidisciplinar desde los 4 años por obesidad, macrocefalia, trastorno del comportamiento y retraso psicomotor en áreas del lenguaje y sociabilidad. A la exploración física, llama la atención macrocefalia (perímetro cefálico 57.5 centímetros, + 4.26 Desviaciones estándar) y obesidad (peso 46 kg, +5.9 desviaciones estándar; IMC 31,4kg/m² (+6,4 desviaciones estándar; gráficas empleadas: España 2010). En la exploración se perciben algunos rasgos fenotípicos como macrotia con orejas de implantación bajas, epicantus, labios finos y extremidades cortas. No se aprecia acantosis nigricans ni estrías. Desarrollo prepuberal. Evolución A la vista de los resultados se solicita CGH-array donde nos informan una microdelección en el cromosoma 16 con la fórmula arr [GRCh37]16p11.2(29664618_30117719) x1, caracterizada por la pérdida de 50 sondas de oligonucleótidos de la región 16p11.2 y descrita como una delección intersticial. Actualmente recibe asistencia multidisciplinar en nuestro centro por neuropedia-

tría, endocrinología, nefrología y la unidad de salud mental infantil.

Conclusiones / Recomendaciones

Con este caso queremos destacar el importante papel que juega actualmente la citogenética molecular en el diagnóstico de algunos casos, ya que, en casos como el de nuestro paciente, con clínica variable e inespecífica, el CGH -array permitió tipificar la alteración genética que ocasionaba la comorbilidad asociada. El manejo y tratamiento de estos pacientes implica una evaluación periódica multidisciplinar con terapias adaptadas al neurodesarrollo, atención temprana a áreas del habla y del lenguaje junto a educación nutricional y control de peso.

P2/d2d3-110 Genética

SÍNDROME DE NOONAN, OTROS PATRONES GENÉTICOS A EXPLORAR

Cambra, A.⁽¹⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽²⁾, Donate, J.M.⁽³⁾, García, M.D.⁽¹⁾, Ezquieta, B.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Santa María del Rosell, Cartagena.

Introducción

El síndrome de Noonan (SN), y las Rasopatías en general, son síndromes derivados de la alteración monogénica de alguno de los genes implicados en la vía RAS. Muestran un patrón hereditario dominante y muy frecuentemente las alteraciones se producen *de novo* en la línea germinal de uno de los progenitores. Los distintos loci sucesivamente reconocidos por OMIM, *PTPN11* en 2001 (NS1, OMIM 163950) o, más recientemente *RIT1* en 2013 (NS8, OMIM 615355) o *SOS2* en 2015 (NS9, OMIM 616559), asocian este patrón dominante, aunque también se describió inicialmente un locus recesivo (NS2). Algunos de los genes y alteraciones son especialmente recurrentes pero un 20-30% de los pacientes bien diagnosticados resultan negativos, aún en estudios en que una amplia batería de genes ha sido analizada. Tanto las alteraciones heredadas como las producidas *de novo* se detectan en los leucocitos de sangre periférica del paciente y las secuencias normal y mutante se encuentran al 50% (heterocigosis). Describimos dos casos ilustrativos de patrones alternativos al patrón clásico que nos alertan sobre la forma correcta de plantear los análisis bioinformáticos en los abordajes moleculares (paneles y exoma) empleados actualmente.

Descripción del caso / Evolución

En el primer paciente se sospechó SN por presentar dismorfología típica, cardiopatía, tórax en coraza, talla baja y hallazgos prenatales. En el estudio molecular mediante panel NGS diseñado por nuestro laboratorio, utilizando kit de preparación de librerías de Illumina combinado con sondas de captura de IDT y que incluye 25 genes, detectamos dos alteraciones en el gen *LZTR1*. Las alteraciones detectadas c.2070-2A>G (alteración del *splicing* en intrón 17, heredada del padre) y p.Phe692Leu (cambio de aminoácido en exón 18, heredada de la madre) no han sido descritas previamente pero se encuentran como muy raras/ausentes en las bases de datos y los predictores de patogenicidad *in silico* las clasifican como patogénicas. Los padres fueron reevaluados clínicamente sin ninguna característica clínica de SN. Recientemente ha sido descrito un grupo de familias Noonan con patrón recesivo para este gen *LZTR1*. El segundo caso presentaba facies sugestiva, cardiopatía, talla baja y tórax campaniforme. Se realizó un primer estudio de los genes más frecuentes mediante secuenciación Sanger que fue negativo. El estudio molecular mediante panel detectó una de las alteraciones más frecuentes en el gen *PTPN11*, p.Asn308Asp, pero que estaba presente en un 10% de lecturas (26/274). No existen casos publicados de mosaicismos en SN.

Conclusiones / Recomendaciones

Aunque el modelo de herencia dominante es el más habitual en SN, en el análisis genético bioinformático de paneles y exomas debe tenerse en consideración que: el modelo recesivo no debe ser descartado en la búsqueda de nuevas alteraciones, ya que, para alguno de los genes, los progenitores pueden presentar la alteración en ausencia de fenotipo, en los pacientes negativos con criterios clínicos bien establecidos, antes de ampliar el estudio a otros genes no validados clínicamente en su patogenicidad, debe garantizarse una cobertura en profundidad que asegure la detección de mosaicismos para alteraciones en genes frecuentes.

P2/d2d3-111 Genética

IMPLICACIÓN DE LOS ELEMENTOS REGULADORES DE LA TRANSCRIPCIÓN DE SOX9 EN UN CASO DE ADS 46,XY

Benito Sanz, S.⁽¹⁾, Mora Palma, C.⁽²⁾, Guerrero Fernández, J.⁽²⁾, Del Pozo Maté, Á.⁽³⁾, Fernández Cancio, M.⁽⁴⁾, González Casado, I.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Laboratorio de Endocrinología Molecular. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. CIBERER. ISCIII., Madrid.

⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Unidad de Bioinfor-

mática. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. CIBERER. ISCIII., Madrid. ⁽⁴⁾ Laboratorio de Endocrinología Pediátrica., Hospital Universitari Vall d'Hebron. CIBERER. ISCIII., Barcelona.

Introducción

SOX9 (SRY-BOX 9; MIM608160) es un factor de transcripción implicado en el desarrollo esquelético y testicular. SOX9 se regula positivamente por SRY, siendo claves ambos genes para que la gónada bipotencial e indiferenciada se desarrolle a testículos, en concreto SOX9 es el factor determinante para la diferenciación de las células de Sertoli. La expresión tejido-específica mediada por SOX9 está regulada por elementos reguladores en una región ~2Mb *upstream* del mismo, en dicha región se ha descrito recientemente tres *enhancers* en humanos, eSR-A (*Sex Reversal Enhancer-A*), eSR-B y eALDI (*enhancer Alternate Long-Distance Initiator*), que corresponden aproximadamente a los ya conocidos de ratón, XYSR, RevSex y TESCO, respectivamente. Estudios funcionales recientes sugieren un modelo por el cual cada *enhancer* tiene un papel esencial pero distinto en iniciar y mantener la expresión de SOX9, siendo el *enhancer* primario, eALDI, necesario para que comience la expresión de SOX9. Alteraciones en SOX9 se han asociado a pacientes con una displasia esquelética, la displasia campomélica asociada en un alto porcentaje con ADS. Igualmente, se han descrito duplicaciones y deleciones de tamaño variable que incluye únicamente a estos *enhancers* en pacientes con ADS 46,XX y ADS 46,XY, respectivamente.

Objetivo

Evaluar, identificar y caracterizar alteraciones en el número de copias de la región reguladora de SOX9 incluida en un panel de NGS de diseño propio para el estudio de las ADS.

Métodos y pacientes

Secuenciación masiva de una cohorte de 66 pacientes con ADS 46,XY y de 9 con ADS 46,XX mediante un panel de NGS de diseño propio (DSDSeqV1.0 incluye 111 genes y 3 regiones reguladoras/V2.0 135 genes y 3 regiones reguladoras) en la plataforma de secuenciación NextSeq (Illumina). El análisis bioinformático se realizó mediante algoritmos propios para la detección de variantes de un único nucleótido como para variaciones en el número de copias (CNVs). Confirmación y caracterización de la deleción con MLPA comercial P185-Intersex (MRC-Holland) y MLPA de diseño propio. Estudio de cosegregación familiar mediante MLPA comercial y casero.

Resultados

Identificación de una deleción *de novo* que implica a la región reguladora de SOX9, en un pacien-

te con ADS 46,XY (presenta genitales ambiguos al nacimiento, estructuras müllerianas y gónada disgenética). La deleción se localiza a una distancia de entre 433-483kb "upstream" del inicio de la transcripción de SOX9 y tiene un tamaño de entre ~577kb a 1258kb, provocando la pérdida de dos *enhancer* descritos para SOX9 (eSR-A y eSR-B en humanos).

Conclusiones

Identificamos una deleción de dos de los elementos reguladores tipo *enhancer* de SOX9, eSR-A y eSR-B, en un paciente con ADS 46,XY con disgenesia gonadal parcial. La pérdida de estos *enhancers* y la presencia del *enhancer* primario, eALDI, provocaría una disminución en la expresión de SOX9, lo que puede explicar el fenotipo que presenta nuestro paciente. La región reguladora de SOX9, y en concreto los *enhancers* recientemente caracterizados en humano, deben ser incluidos en todos los estudios moleculares para el diagnóstico de ADS, tanto en las ADS 46,XY como en las ADS 46,XX. El panel de NGS de diseño propio para las ADS y los algoritmos diseñados para su análisis permiten detectar CNVs, por lo tanto, son herramientas útiles para la identificación tanto de cambios de un nucleótido como para la detección de CNVs en el estudio molecular de los diferentes tipos etiopatológicos de ADS.

P2/d2d3-112 Tiroides / Paratiroides

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO: REVISIÓN EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ariza Jiménez, A.B.⁽¹⁾, Lacort Peralta, I.⁽²⁾, De La Cámara Morano, C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo es un trastorno hereditario heterogéneo muy poco frecuente, en especial en la edad pediátrica. Destacar la importancia de su tratamiento precoz para evitar la osteopenia a largo plazo si se mantiene una elevación crónica de la PTH. Objetivo: Analizar los datos de los pseudohipoparatiroidismos diagnosticados en nuestra unidad para conocer la casuística, epidemiología y evolución, así como detectar posibles mejoras en nuestro manejo.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con pseudohipoparatiroidismo diagnosticados y tratados en nuestro servicio en los últimos 11 años, definiéndose la entidad como presencia de hipocalcemia-hiperfosfatemia con PTH plasmática elevada en ausencia de una insuficiencia renal.

Resultados

Se objetivaron (4/2425) pacientes con pseudohipoparatiroidismo en la consulta, con una mediana de edad al diagnóstico de 4 años (1-10). De ellos 3/4 eran mujeres. Todos ellos se diagnosticaron por hipocalcemia sintomática, consistente en espasmos y contracturas musculares, presentando una mediana de PTH al diagnóstico de 452.5 pg/ml (86.9-833.1) y de calcio de 7.3 mg/dl (5.8-8.6). Clínicamente 2 casos presentan fenotipo característico (fascies redondeada, obesidad, clinodactilia), mientras que el otro muestra hirsutismo. Dos casos presentan calcificaciones a nivel cerebral, y dos de ellos calcificaciones y osteofitos a nivel locomotor. 3/4 casos se confirmaron genéticamente como mutaciones del GNAS, mientras que otro permanece sin diagnóstico genético en el momento actual. Todos se han tratado con calcitriol, asociando calcio en tres de ellos, y levotiroxina en dos casos por resistencia a TSH. Uno de ellos también presenta resistencia a gonadotropinas. No existen otras resistencias hormonales en el resto de casos hasta el momento. La mediana de años de evolución es de 10 años (6-13). En este tiempo han presentado hipertrigliceridemia 2 casos. Con el tratamiento todos han normalizado calcio, mientras que la mediana de PTH en el momento actual es de 178 pg/ml (29.7-390.1), lo que muestra necesidad de seguir optimizando tratamiento.

Conclusiones

A pesar de ser un diagnóstico poco común el pseudohipoparatiroidismo es una entidad a tener en cuenta en caso de hipocalcemia sintomática, dada la necesidad de tratamiento precoz. El tratamiento además de normalizar calcio debe evitar la elevación crónica de PTH y sus consecuencias.

P2/d2d3-113 Tiroides / Paratiroides DERRAME PERICÁRDICO COMO MANIFESTACIÓN PRINCIPAL DE HIPOTIROIDISMO

Nso Roca, A.P.⁽¹⁾, Juste Ruiz, M.⁽²⁾, Ferrández Mengual, D.⁽²⁾, Corbalán Díaz, A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant.

Introducción

El hipotiroidismo es una patología relativamente frecuente debida a la disminución de la acción biológica de las hormonas tiroideas. Sus manifestaciones clínicas son variables pero, durante la infancia, suele cursar de forma asintomática o paucisintomática. Los síntomas incluyen astenia, estreñimiento, anorexia, ganancia ponderal, alteración del crecimiento y retraso escolar, entre otros. A nivel cardiológico, puede producir bradicardia e hipotensión y se ha des-

crito cierto grado de afectación cardíaca en algunos pacientes. Otra posible manifestación cardiológica principalmente descrita en adultos, es el derrame pericárdico, pero es muy poco frecuente en niños.

Descripción del caso

Se trata de un niño de 9 años y 5 meses que acude a consulta por astenia. A la exploración física se objetiva talla de 124 cm (-2.2 SDS); peso 29 kg (-0.83 SDS); IMC 18.8; Índice de Waterlow 111%; presenta un soplo sistólico II/VI en borde esternal izquierdo con tonos cardíacos discretamente atenuados y frecuencia cardíaca de 72 lpm. Por este motivo, se solicita ecocardiograma que objetiva derrame pericárdico leve-moderado sin afectación de la función ventricular. Ante este hallazgo, se solicita analítica en la que se detecta una T4 libre de 0,15 ng/dl con TSH de > 1000 mU/ml, con anticuerpos antitiroideos positivos (antiTPO > 1000 UI/ml). Se inicia tratamiento con levotiroxina oral a 2,5 mcg/kg/día, con normalización analítica y desaparición del derrame en el ecocardiograma realizado tras 15 días con tratamiento. Posteriormente, mejoría significativa de la talla y desaparición del sobrepeso.

Conclusiones

El hipotiroidismo suele ser asintomático en niños y cuando produce síntomas, no suelen ser graves. Muchas veces, el diagnóstico es casual, pero es excepcional que el diagnóstico sea durante el estudio de un derrame pericárdico. Éste es un signo de hipotiroidismo poco habitual en niños, pero cuando aparece, causa gran alarma familiar. En casos muy aislados, incluso se ha descrito su complicación con taponamiento cardíaco. Está descrito como más frecuente en pacientes con cifras elevadas de TSH y presenta muy buena respuesta al tratamiento médico. Es importante tener en cuenta esta posible manifestación clínica en pacientes con cifras muy elevadas de TSH y alteraciones en la auscultación cardíaca. La presencia de un derrame pericárdico con bradicardia, cuando lo habitual en esos casos es la taquicardia, es una señal de alerta. Una sospecha y tratamiento precoces permiten evitar complicaciones más graves y pruebas diagnósticas y terapéuticas innecesarias.

P2/d2d3-114 Tiroides / Paratiroides MUTACIONES EN EL GEN PAX8 EN PACIENTES AFECTOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON GLÁNDULA EN SITUACIÓN EUTÓPICA

Soler Colomer, L.⁽¹⁾, Campos Martorell, A.⁽¹⁾, Clemente León, M.⁽²⁾, Camats Tarruella, N.⁽³⁾, Fernández-Cancio, M.⁽³⁾, Antolín Mate, M.⁽⁴⁾, García Arumí, E.⁽⁴⁾, Yeste Fernández, D.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽²⁾ Endocrinología

Pedriátrica. CIBERER, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. (3) Laboratorio Investigación Crecimiento y Desarrollo. Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR). CIBERER, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. (4) Genética Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Objetivos

PAX8 es un factor de transcripción esencial para la morfogénesis de la glándula tiroidea, y que actúa como promotor activando los genes *TG* y *TPO*. El objetivo de este estudio es identificar y caracterizar la presencia de variantes patogénicas en *PAX8* en un grupo de pacientes afectados de hipotiroidismo congénito con glándula en situación eutópica y analizar su fenotipo clínico.

Material y métodos

Se analizó el fenotipo clínico y la presencia de variantes patogénicas de 65 pacientes afectados de hipotiroidismo congénito procedentes del Programa de Detección Precoz Neonatal de Cataluña. Se seleccionaron los pacientes con mutaciones en *PAX8* y se recogieron las características fenotípicas mediante estudios analíticos hormonales y pruebas de imagen. El estudio genético se realizó mediante técnicas de secuenciación masiva (TSM) con un panel que incluye los genes *TSHR*, *SLC5A5*, *TPO*, *DUOX2*, *DUOX2A*, *TG*, *IYD*, *SLC26A4* y *PAX8*.

Resultados

De los 65 pacientes estudiados mediante el panel de TSM, 46 (70.7%) presentaron variantes genéticas potencialmente patogénicas. Los genes con más prevalencia de mutaciones fueron *TG* (34,7%), *DUOX2* y *TPO* (13% cada uno). Se encontraron mutaciones en el gen *PAX8* en 5 pacientes (10,8%, 4 varones, 1 mujer). Los valores de TSH de cribado fueron de $68,3 \pm 58,4$ mU/L. Todos los pacientes, excepto uno, presentaron hipotiroidismo congénito con valores medios de TSH de $264 \pm 168,4$ mU/L y T4L de $0,94 \pm 0,38$ ng/dL. El estudio gammagráfico evidenció ausencia de captación en 1 paciente (ecografía glándula en situación eutópica), glándula hipocaptante en 2 pacientes, glándula normocaptante en 1 paciente y en 1 paciente no se realizó (ecografía glándula normosituada). Se realizó reevaluación diagnóstica en 4 pacientes, a una edad media de $4,5 \pm 2,33$ años. Los 4 pacientes fueron diagnosticados de hipotiroidismo permanente, 2 leve (subclínico) y 2 severo. El test de descarga con perclorato resultó negativo en 2 pacientes y en 3 compatible con un déficit parcial de organificación del yodo. Se identificaron 4 variantes potencialmente patogénicas en *PAX8*: 1 delección no descrita, y 3 variantes missense ya descritas. El 100% de las mutaciones se encontraron en el *paired box domain*, en los exones 3, 4 y 5. Todas las variantes en *PAX8* se encontraron en heterocigosis.

Conclusiones

Se han identificado 3 variantes potencialmente patogénicas descritas conocidas y 1 no descrita en el gen *PAX8*. El fenotipo de los pacientes afectados varía de manera considerable, incluso entre miembros de una misma familia, hecho que dificulta la sospecha diagnóstica de mutaciones en este gen. Se ha demostrado que el gen *TPO* es altamente dependiente de *PAX8*, por lo que la expresión reducida de *TPO* secundaria a alteraciones en *PAX8* podrían explicar defectos parciales en la organificación del yodo, tal y como muestran 3 pacientes de nuestra serie. La variante no descrita es una delección sin afectación en la pauta de lectura pero que provoca un fenotipo severo. Algunos de los mecanismos patogénicos de las mutaciones de *PAX8* todavía son desconocidos. Es necesario realizar estudios funcionales para esclarecer el papel de esta proteína en el engranaje de la hormonogénesis tiroidea.

P2/d2d3-115 Tiroides / Paratiroides

RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS POR MUTACIÓN EN EL GEN *THRB*. DOS CASOS CLÍNICOS CON DISTINTA PRESENTACIÓN

Martínez López, M.D.⁽¹⁾, Garzón Lorenzo, L.⁽¹⁾, Cruz Rojo, J.⁽¹⁾, Orio Hernández, M.⁽²⁾, Cabezas Tapia, M.E.⁽²⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría. Endocrinología Infantil., Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.* ⁽²⁾ *Pediatría. Endocrinología Infantil., Hospital del Tajo, Aranjuez.*

Introducción

La resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es un síndrome de causa genética cuya incidencia estimada es de 1 por cada 50.000 nacidos vivos y que se caracteriza por una disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. En la mayoría de los casos se debe a mutaciones en el gen del receptor beta de las hormonas tiroideas (*THRB*). Exponemos dos casos de RHT por mutación del gen *THRB* con formas distintas de presentación.

Caso 1

Niña de 11 años derivada por su pediatra por bocio en ausencia de otros síntomas y con TSH normal. A la exploración sólo se evidencia bocio grado 1b siendo el resto de la exploración normal. En la analítica presentaba aumento de T4L y de T3L con TSH normal. Anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y TSI negativos. SHBG y subunidad alfa libre de las hormonas glucoproteicas normales. La ecografía demostró la presencia de bocio sin lesiones focales dominantes ni otros hallazgos significativos. Se realizó una primera resonancia cerebral sin contraste que objetivó un foco en el margen anterior de la hipófisis, de menos de 7mm que presentaba una intensidad mayor que el resto de la glándula.

Posteriormente se repitió la resonancia, esta vez con contraste, y tan sólo se pudo apreciar que la glándula hipofisaria estaba aumentada de tamaño, pero normal para su estado puberal, sin evidenciar presencia de microadenoma. Se realizó estudio genético que detectó la presencia de un cambio en el exón 9 del gen THRB: p.Met310Arg (c.929T>A) en heterocigosis. La paciente permanece en seguimiento asintomática sin precisar tratamiento.

Caso 2

Paciente remitida a los 5 años procedente del Hospital del Tajo con diagnóstico de resistencia a las hormonas tiroideas por mutación en el gen THRB. Fue estudiada en el periodo neonatal porque durante la gestación se detectó alteración de las hormonas tiroideas en la madre. Había permanecido asintomática en todo momento, con exploración normal sin evidencia de bocio que tampoco pudo apreciarse en la ecografía tiroidea. En la analítica se objetivó aumento de T4L y de T3L con TSH normal. Anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y TSI negativos. Aportaba estudio genético que describía la presencia de un cambio en heterocigosis de G por A en el exón 8 del gen THRB: p.Arg438His. A los 7 años de edad presenta labilidad emocional, dificultad en la escolarización, aunque con buen rendimiento académico, y sensación de palpitaciones ocasionales que precisa seguimiento en el servicio cardiología infantil.

Conclusiones

La RHT es un síndrome poco frecuente que debe sospecharse en pacientes que presentan concentraciones altas de T4L y T3L con TSH normal o ligeramente elevada. Clínicamente, los pacientes pueden presentar signos de hipertiroidismo, hipotiroidismo, mezcla de ambos o incluso permanecer eutiroideos. Los hallazgos clínicos más frecuentes son bocio (65-95%), seguido de taquicardia (33-75%), y trastornos del aprendizaje con retraso escolar, alteraciones del lenguaje y TDAH en un 40-60%. En el diagnóstico diferencial debe descartarse la presencia de adenoma hipofisario.

P2/d2d3-116 Tiroides / Paratiroides PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO. DISTINTAS PRESENTACIONES CLÍNICAS

Armero Bujaldón, C.⁽¹⁾, Segovia Ortí, R.⁽²⁾, Pérez De Nancrales Leal, G.⁽³⁾, Castro Corral, L.⁽⁴⁾, Minguez Vinardell, M.⁽⁴⁾, Caimari Jaume, M.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.* ⁽²⁾ *Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.* ⁽³⁾ *Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Hospital Universitario Araba, Álava.* ⁽⁴⁾ *Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital comarcal de Inca, Inca.*

Introducción

Bajo el término pseudohipoparatiroidismo (PHP) o más recientemente IPPSD (*Inactivating PTH/PTH-related protein Signaling Disorders*) se engloba un espectro de enfermedades cuya característica es la resistencia a la acción de la PTH. Está causada por defectos en la subunidad α de la proteína G estimuladora ($G_{s\alpha}$), esencial en la vía de la PTH y de otras hormonas (TSH, glucagón, gonadotropinas...).

Descripción de los casos

Caso 1 Niña de 6 años con 3 episodios de alteración del tono y pérdida de conciencia transitoria. Embarazo 38+5 semanas con diabetes gestacional insulinizada. Macrosomía 4400 gramos (3.4 DE), talla: 52 cm (1.67 DE), perímetro cefálico 37 cm (2.02 DE). Obesidad precoz: con 8 meses IMC +5DE; metabolismo fosfocálcico y tiroides e IGF-1/IGFBP3 normales. Pérdida de seguimiento a los 3 años con + 3 DE. Fenotipo actual normal, prepuberal. Talla +1.63 DE; IMC +1.71 DE. Destaca hipocalcemia (6 mg/dl; iónico 2.58mg/dl), hiperfosfatemia (7,6 mg/dL) e hipomagnesemia (1,75 mg/dL), PTH 445 pg/ml y 25OH vitamina D 23 mg/dL. ECG con QTc alargado (516 ms). Función renal y ecografía normales. Serie esquelética sin osificaciones ni acortamiento de metacarpianos con edad ósea acorde. TC cerebral con calcificaciones bilaterales frontales corticosubcorticales y núcleos lenticulares. Se orienta como PHP con enfermedad de Fahr. Tras corrección aguda, inicia tratamiento con calcio, magnesio. Hiperfosfatemia refractaria que precisó aportes crecientes de calcitriol y quelantes de fósforo. Estudio genético con pérdida completa de metilación de los DMRs del locus GNAS (AS1,XL,A/B) y ganancia en NES esporádica, no debida a disomía uniparental compatible con PHP1b o IPPSD3.

Caso 2 Niña de 12 años con alteraciones esqueléticas y "calcificaciones ectópicas". Embarazo 38+2 SG, peso: 2450 gr (-1.58 DE), longitud: 46 cm (-1.74 DE) y perímetro cefálico: 33 cm (p26, -0.67 DE). Aparición progresiva de nódulos cutáneos duros asintomáticos desde la 1º semana de vida. A los 6 meses analítica con función renal y metabolismo fosfocálcico normal. Serie esquelética normal. Biopsia cutánea: osteoma cutis primario. Serie esquelética con 11 años: osificaciones ectópicas subcutáneas diseminadas, acortamiento de metacarpianos y metatarsianos 3-5º. Alteración de la tubulación de radios. Edad ósea acorde. Fascies redonda. Peso -0.6 DE, talla -1.39 DE con diámetro +0.49 DE. IMC: 19.4 % (-0.08 DE). Tanner 3. Analítica: calcio 10.8 mg/dl, fósforo 5.4 mg/dl. TSH 5.94 μ UI/mL, T4 1.02 ng/dl. PTH 31 pg/mL, 25-OH vitamina D 31 ng/mL. Calcificaciones renales corticomodulares. Se orienta como PHP con fenotipo osteodistrofia de Albright. Secuenciación del gen GNAS con cambio p.Leu45Pro en el exón 1, com-

patible con IPPSD2. Herencia autosómico dominante sujeta a impronta, pendiente resultado familiar. No presenta resistencia hormonal ni osificaciones internas, impresionando de pseudopseudohipoparatiroidismo.

Conclusiones y recomendaciones

En el caso 1, el signo guía fue la hipocalcemia que provocó pérdida de conciencia por QT largo. No obstante, el motivo inicial de consulta fue la obesidad precoz que debe hacernos descartar causas endógenas. Ajustar la dosis de calcitriol para controlar la resistencia a la PTH es complejo y necesario para evitar hipocalcemia, hipercalcemia y las calcificaciones cerebrales. En el caso 2, las alteraciones esqueléticas motivaron la derivación. El osteoma cutis congénito puede ser una señal de alarma de PHP sin que sean necesarias alteraciones del metabolismo fosforocálcico. Existe un gran solapamiento en el fenotipo entre los diferentes tipos de PHP. La nueva clasificación pone de evidencia que es imprescindible el estudio genético.

P2/d2d3-117 Tiroides / Paratiroides

MUTACIÓN DE NOVO DEL GEN RET EN PACIENTE CON MIOPATÍA MIOTUBULAR (CENTRONUCLEAR) LIGADA A X. TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA PRECOZ

Llorente Cereza, M.T.⁽¹⁾, Ascaso Matamala, Á.⁽²⁾, Bermúdez Cameo, R.⁽³⁾, Ramos Fuentes, F.⁽⁴⁾, Ventura Faci, M.P.⁽⁵⁾, Bueno Lozano, M.G.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽³⁾ Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽⁴⁾ Genética Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽⁵⁾ Neonatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción

La mutación del gen *RET* se asocia a formas agresivas de carcinoma medular de tiroides. Dependiendo del tipo de mutación encontrada, se sugiere una tiroidectomía profiláctica en edades cada vez más tempranas de la vida, a pesar del riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico. Se presenta la evolución clínica de un paciente con mutación del gen *RET* M918T, en el que se realizó tiroidectomía profiláctica a los 6 meses de vida con evidencia histológica de malignidad.

Descripción del caso

Lactante de 6 meses, primer hijo de padres no consanguíneos, en seguimiento desde el período neonatal por hipotonía severa de origen central, con necesidad de soporte respiratorio desde el

nacimiento. En el estudio genético realizado se confirma mutación en hemicigosis del gen *MTM1*: c.141_144del (p.Glu48Leufs*24), con el hallazgo casual de mutación en heterocigosis en gen *RET*: c.2753T>C (p.Met918Thr). Estudio familiar negativo. Exploración física: Peso: 7.17 kg (p19, -0.9 DE para P50). Longitud: 73 cm (p97, 1.99 DE para P50). P. cefálico: 43 cm (p20, -0.86 DE para P50). Facies miopática. Turricefalia. Pabellones auriculares de baja implantación. Boca en carpa, paladar ojival. Dedos largos. Genitales masculinos normoconfigurados, criptorquidia bilateral. EVOLUCIÓN Ante la presencia de niveles elevados de calcitonina [55,9 pg/mL (0-8,4)] con CEA 9,09 ng/mL (<4,7), se indica tiroidectomía profiláctica en el mismo acto quirúrgico de una traqueostomía. En el postoperatorio inmediato se inicia tratamiento sustitutivo con Levotiroxina (15 mcg/día), vitamina D3 (1000U/día) y carbonato cálcico. En el informe anatomopatológico de pieza de tiroidectomía total se objetivan dos microcarcinomas medulares de tiroides: uno en lóbulo izquierdo de 2,6 mm y otro en lóbulo derecho de 2,4 mm de diámetro. Márgenes negativos. pT1a. hiperplasia de células C. Actualmente el paciente tiene 2 años. Portador de traqueostomía que precisa soporte respiratorio con BiPAP. En tratamiento con levotiroxina a dosis de 7 mcg/Kg/día, con buen control de la función tiroidea. Precisa suplementos de calcio (carbonato cálcico), 60 mg/Kg/día de calcio elemental y alfacalcidol 1 mcg al día, por un hipoparatiroidismo postquirúrgico. Presenta niveles normales de calcitonina [6,99 pg/mL (0-8,4)] con CEA 0,64 ng/mL (<4,7).

Conclusiones y recomendaciones

Se presenta la asociación clínica en un mismo paciente de dos entidades poco frecuentes en pediatría. Una mutación asociada a formas severas de Miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X, con la madre del paciente portadora, y la mutación del gen *RET*, evento *de novo*, al no detectarse la mutación en los progenitores. Este tipo de mutación se asocia a formas agresivas de carcinoma medular de tiroides, por lo que se recomienda una tiroidectomía profiláctica antes del año de vida. En este paciente a los 6 meses de vida, existían niveles elevados de calcitonina y CEA, así como evidencia histológica de malignización. La evolución clínica ha sido satisfactoria con normalización de los niveles de dichos marcadores. En su seguimiento será imprescindible el despistaje de otras entidades clínicas como el feocromocitoma. Bibliografía: National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma. Practice Guidelines in Oncology-v.2. 2006 NCCN Inc. Wells Jr, SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. The American Thyroid Association Guidelines Task Force On Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.

P2/d2d3-118 Tiroides / Paratiroides **HIPERTIROIDISMO DE GRAVES BASEDOW. LA IMPORTANCIA DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES**

Gotor Gil, M.⁽¹⁾, Bilbao Gassó, L.⁽¹⁾, Montells Fuster, S.⁽¹⁾, Susanna Calero, M.⁽¹⁾, Domènech Marcè, E.⁽¹⁾, Rovira Girabal, N.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa.*

Objetivo

Describir la casuística de hipertiroidismo de Graves Basedow (GB) en pacientes pediátricos (<14 años) en un hospital de segundo nivel.

Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los casos de GB seguidos en la unidad de endocrinología pediátrica diagnosticados en los últimos 10 años.

Resultados

Se estudiaron 5 pacientes, todas ellas mujeres, con edad media al diagnóstico de 11.5 años (rango entre 8 y 14 años). El tiempo medio de evolución hasta el diagnóstico fue de 1 año. En dos casos existían antecedentes familiares de patología tiroidea no filiada y una de las pacientes tenía un familiar de primer grado (madre) afecto de GB. En cuanto a los antecedentes personales, una de las pacientes tenía otra enfermedad autoinmune asociada (celiaquía) y otra de ellas tenía infección por VIH en tratamiento antirretroviral desde hacía 9 años. El principal motivo de consulta fue bocio, seguido de nerviosismo, palpitaciones y diarrea. Una de las pacientes consultó por exoftalmos. Todas ellas presentaban TSH suprimida con niveles de T3 y T4 aumentados. En todos los casos se encontró positividad para anticuerpos anti-receptor de TSH, siendo también positivos los anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina en 3 de los casos. En todos los casos se realizó ecografía tiroidea observándose tiroides aumentado de tamaño y hallazgos compatibles con tiroiditis, ninguna de las pacientes presentaba adenomas.

Todas ellas recibieron tratamiento con metimazol, precisando además dos de las pacientes, el uso adicional de beta-bloqueantes. No presentaron efectos adversos secundarios a la medicación. Precisaron reajuste de tratamiento 4 de las pacientes, siendo la descompensación más habitual el hipotiroidismo. El tiempo medio de normalización de la TSH y hormonas tiroideas tras el inicio del tratamiento fue de 133 días, mientras que los anticuerpos sólo se negativizaron en 3 de los casos.

Comentarios

La enfermedad de GB es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la edad pediátrica, por ello

es importante conocer su forma de presentación para poder ofrecer un correcto manejo a estos pacientes, ya que el hipertiroidismo no tratado puede tener efectos sobre el crecimiento y el desarrollo. Se estudió la posible relación de GB con infección por VIH, pudiendo tratarse nuestra paciente de un caso de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Este síndrome describe una colección de trastornos inflamatorios asociados al inicio de la terapia antirretroviral. Aunque todavía no se conoce completamente la fisiopatología de este fenómeno, parece que el aumento de células efectoras inmunes, que ocurre en proporción inversa a la caída de la carga viral tras el inicio de la terapia antirretroviral, junto con la disregulación inmune patológica puede conducir a la formación de células inmunes autorreactivas que a su vez producen autoanticuerpos. Aunque es más frecuente que ocurra entre 8-33 meses tras el inicio de la terapia, se han descrito casos de aparición de GB incluso 5 años tras el inicio del tratamiento. Se han descrito otros trastornos autoinmunes asociados a este síndrome como sarcoidosis o púrpura trombocitopénica inmune.

Conclusiones

Las características clínicas, el perfil hormonal y los marcadores autoinmunes de nuestra serie coinciden con los de la bibliografía revisada. Este caso, remarca la trascendencia de interrogar acerca de los antecedentes personales de los pacientes. Además de denotar la importancia de solicitar controles de la función tiroidea en aquellos pacientes afectados de infección por VIH.

P2/d2d3-119 Tiroides / Paratiroides **BOCIO FETAL: TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA INTRAAMNIÓTICA**

Rey Cordo, M.⁽¹⁾, Vázquez Verónica, P.⁽¹⁾, Costa Posada, U.⁽¹⁾, Pardellas Carollo, Y.⁽¹⁾, Chamorro Martín, J.L.⁽¹⁾, Fernández Lorenzo, J.R.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo.*

Introducción

La presencia de bocio en el feto es un hallazgo infrecuente, que puede ocasionar complicaciones obstétricas por hiperextensión del cuello fetal durante el parto, así como compresión traqueal que puede causar mortalidad fetal. Entre las causas descritas se encuentran la deficiencia o exceso de yodo, desórdenes autoinmunes o exposición a fármacos o agentes bociógenos. Sin embargo, en algunos casos se relaciona con dishormonogénesis, que puede causar bocio fetal de gran tamaño. En algunos casos el paso de hormona tiroidea a través de la placenta puede ser insuficiente para compensar la insuficiencia tiroidea fetal, traducéndose en secuelas del neurodesarrollo a largo plazo. El tra-

tamiento prenatal puede disminuir el tamaño del bocio y evitar las complicaciones tanto producidas por el tamaño glandular, como por el hipotiroidismo que con frecuencia se asocia a esta condición clínica.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente tratada con levotiroxina intraamniótica: Neonato mujer, nacida en semana 38⁺⁵. APGAR 9/10. Peso: 2730 gramos. Longitud 50 cm. P craneal 32.7 cm. Segunda hija de una madre de origen nigeriano, sin antecedentes patológicos de interés relacionado. Antecedentes obstétricos: En semana 24 de gestación se diagnóstica bocio fetal: 1.09x0.76x1.7 cm. Función tiroidea materna: TSH 1.218 µIU/mL Seguida con ecografía seriadas, ante el aumento de tamaño tiroideo y elevación de TSH en líquido amniótico, en semana 26+5 y 32 +6 de edad gestacional, se instilan 200 µg de levotiroxina intramniótica. Al nacimiento: Buen tono y vitalidad. Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos. Ventilación bilateral simétrica. Abdomen: no masas. ORL: paladar íntegro. Genitales femeninos normoconfigurados. Exploración neurológica sin alteraciones. Rodete graso en cuello. Bocio pequeño mínimamente palpable. Screening de hipoacusia: pass ambos oídos Estudio hormonal en primer día de vida T4 libre 0.9 ng/100mL TSH 299.9 µIU/mL Hemograma, bioquímica sin alteraciones notables. Ecografía: Glándula tiroidea aumentada de tamaño (LTD de 1.6 x1.5 x1.9cm y LTI de 1.3 x1.4 x 1.6 cm. Ecoestructura dentro de la normalidad. Gammagrafía: Bocio difuso hipercaptante. Inicia tratamiento con Levotiroxina a dosis de 15 µg/kg/día. Evolución a los 6 meses de vida: función tiroidea en rango normal para su edad. Recibe levotiroxina 6 µg/Kg de peso/día. No bocio palpable. Desarrollo psicomotor y ponderoestatural acorde a edad. Estudio genético: Portadora en homocigosis de la mutación NM_003235.4: C.961C>T, p.(R321X): dishormonogénesis tiroidea autosómico recesiva tipo 3(OMIM 274700): En nuestro paciente se objetiva disminución de tamaño tiroideo y desarrollo psicomotor adecuado tras el tratamiento prenatal con levotiroxina.

Conclusiones

La prevalencia de esta forma de dishormonogénesis es de 1/100000 recién nacidos. El grado de disfunción tiroidea es variable. En nuestra paciente, se objetiva hipotiroidismo severo desde el nacimiento, lo cual puede ser expresión de hipofunción tiroidea en el feto. Es objeto de

Discusión

En la literatura si el tratamiento prenatal mejora el neurodesarrollo. Nuestra paciente presenta en el momento actual desarrollo psicomotor adecuado. No existen protocolos definidos ni guías clínicas acerca de las indicaciones, dosis

ni edad gestacional a la que se debe administrar el tratamiento con levotiroxina intraamniótica. En nuestro caso no se registraron incidencias ni con la inyección intraamniótica ni con la cordocentesis para la monitorización de la función tiroidea fetal. Existen pocos estudios de valores de referencia de función tiroidea fetal. La mejoría de las técnicas invasivas en medicina fetal y de imagen fetal permitirán el diagnóstico precoz de esta patología y mejorarán el pronóstico de estos pacientes.

P2/d2d3-120 Tiroides / Paratiroides

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO INTELECTUAL DE UNA COHORTE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS MEDIANTE PLAN DE DETECCIÓN PRECOZ DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN UNA UNIDAD DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

González Ruiz De León, E.⁽¹⁾, Sanz Fernández, M.⁽²⁾, Huidobro Fernández, B.⁽³⁾, Rodríguez Sánchez, A.⁽²⁾, Rodríguez Arnao, M.D.⁽²⁾, González Marqués, J.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽³⁾ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁽⁴⁾ Facultad Psicología Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Objetivos

El cribado de Hipotiroidismo Congénito (HC) representa un avance fundamental en la medicina preventiva del siglo XX, permitiendo que pacientes en riesgo de sufrir déficit intelectual alcancen un desarrollo neurocognitivo adecuado mediante la instauración precoz del tratamiento sustitutivo, restableciendo de forma rápida la función tiroidea a su rango normal y manteniendo un eutiroidismo clínico y bioquímico. El seguimiento de pacientes con HC ha puesto de manifiesto defectos neurocognitivos sutiles: problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, motricidad, memoria, atención. Los objetivos del trabajo son: evaluar el desarrollo intelectual de pacientes diagnosticados de HC, tratados y seguidos en una Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de Endocrinopatías Congénitas. Relacionar los resultados de los pacientes con controles sanos.

Material y métodos

Pacientes: Recién nacidos diagnosticados de HC y seguidos por el Plan de Detección Precoz, entre 6-16 años. Controles: Hermanos sanos de pacientes, entre 6-16 años. Criterios de exclusión Mala adherencia al régimen de seguimiento o tratamiento. Traslado a otro centro de seguimiento <12 meses de vida. Prematuros <35 semanas de edad gestacional (EG). Comorbilidades causantes de retraso mental. Durante el curso 2017-2018 se evaluó a 33 niños, 18 pacientes y 15 hermanos por Psicólogos especializados aplicando la *Weschler Intelligence Scale for Children* (WISC-V).

Resultados

Pacientes: 11 niñas (61,1%) y 7 (38,8%) niños. Hermanos: 6 (40,0%) niñas y 9 (60,0%) niños. La edad media al diagnóstico fue de $12,1 \pm 5,4$ días. Los síntomas/signos más frecuentes fueron ictericia (61,1%), fontanela posterior mayor de 0,5 cm (61,1%), y llanto ronco (44,4%). La TSH ($\mu\text{UI/ml}$) en papel absorbente fue significativamente mayor en las agenesias 470 (420-675) ($F=8,4$) que en eutópicos 285,00 (46,00-372,50) ($p=0,046$) y ectópicos 82,50 (28,50-126,50) ($p=0,003$). La T4L sérica se comporta de modo opuesto a TSH ($F=17,1$; $p<0,001$). La gammagrafía tiroidea (Tc^{99}) realizada el primer día mostró: - Eutópicos: 5 (27,7%) - Ectópicos: 9 (50,0%) - No captación: 4 (22,2%). En 1 se identificó tiroides eutópico mediante ecografía. La dosis inicial media de LT4 fue de $12,67 \pm 2,13 \mu\text{g/Kg/día}$, sin diferencias significativas según el tipo de tiroides ($F=3,5$; $p=0,74$). La edad media en el momento de evaluación fue 10 años 0 meses en pacientes y 10 años y 11 meses los hermanos. Se dividió a pacientes y controles en 2 grupos: <11 años (momento crítico del desarrollo cerebral) y mayores. En el análisis de los índices de la WISC-V no existen diferencias estadísticamente significativas en los efectos principales salvo en el Cociente Intelectual Total (CIT) por grupo de edad: >11 años $92,6 \pm 17,6$ y <11 años $106,5 \pm 9,1$ ($F=10,5$; $p=0,003$); y en el Índice de Capacidad General (ICG): mayores $93,4 \pm 19,4$ y menores $106,4 \pm 8,7$ ($F=8,6$; $p=0,007$), sin diferenciar entre pacientes o controles. El CIT de pacientes ($103,26 \pm 13,1$) y controles ($103,00 \pm 13,1$) mostró valores muy similares ($F=0,03$; $p=0,88$). En la interacción sexo*edad aparece diferencia significativa únicamente en el Índice de Comprensión Verbal (ICV): las niñas >11 años tienen un índice significativamente inferior a los 2 grupos de niños y a las niñas <11 años ($F=4,4$; $p=0,046$). No existen diferencias significativas en la interacción entre las tres variables ni en la interacción grupo*sexo ni grupo*edad.

Conclusiones

El Plan de Detección Precoz de HC resulta plenamente efectivo, gracias a la instauración precoz de tratamiento en dosis óptimas y al estrecho seguimiento durante etapas críticas del desarrollo cerebral, consiguiendo eliminar diferencias entre el desarrollo neurocognitivo de los niños diagnosticados de HC y niños sanos de un entorno sociocultural similar.

P2/d2d3-121 Tiroides / Paratiroides EVALUACIÓN DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS MEDIANTE PLAN DE DETECCIÓN PRECOZ DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

González Ruiz De León, E.⁽¹⁾, Huidobro Fernández, B.⁽²⁾, Sanz Fernández, M.⁽³⁾, Rodríguez Sánchez, A.⁽³⁾, Rodríguez Arnao, M.D.⁽³⁾, González Marqués, J.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁽³⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽⁴⁾ Facultad Psicología Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Las funciones ejecutivas son un conjunto de procesos responsables de dirigir, guiar y controlar las funciones cognitivas, emocionales y conductuales, especialmente en momentos en que es necesaria una solución de problemas novedosos activa por parte de la persona. Pueden verse afectadas en múltiples condiciones neurológicas, psicopatológicas o del desarrollo. Este es el caso de los pacientes con Hipotiroidismo Congénito (HC), pues las hormonas tiroideas son fundamentales en el desarrollo cerebral. La instauración precoz del tratamiento sustitutivo, restableciendo de forma rápida la función tiroidea a su rango normal y manteniendo un eutiroidismo clínico y bioquímico disminuye las posibilidades de afectación.

Objetivos

Evaluar las funciones ejecutivas de pacientes diagnosticados de HC, tratados y seguidos en una Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de Endocrinopatías Congénitas. Relacionar los resultados de los pacientes con controles sanos.

Material y métodos

Pacientes: Recién nacidos diagnosticados de HC y seguidos por el Plan de Detección Precoz, entre 6-16 años. Controles: Hermanos sanos de pacientes, entre 6-16 años. Criterios de exclusión Mala adherencia al régimen de seguimiento o tratamiento. Traslado a otro centro de seguimiento <12 meses de vida. Prematuros <35 semanas de edad gestacional (EG). Comorbilidades causantes de retraso mental. Durante el curso 2017-2018 se evaluó a 33 niños, 18 pacientes y 15 hermanos por Psicólogos especializados aplicando el *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF-2), que permite valorar la posible repercusión del HC sobre funciones ejecutivas que afectan a la adaptación del comportamiento al entorno cotidiano del niño. Consta de un cuestionario para padres y otra para tutores académicos. Puntuaciones elevadas en cualquier escala clínica indica problemas en el área que representa.

Resultados

Pacientes: 11 niñas (61,1%) y 7 (38,8%) niños. Hermanos: 6 (40,0%) niñas y 9 (60,0%) niños. La edad media al diagnóstico fue de $12,1 \pm 5,4$ días. Los síntomas/signos más frecuentes fueron ictericia (61,1%), fontanela posterior mayor de 0,5 cm (61,1%), y llanto ronco (44,4%). La TSH del Plan de Detección Precoz ($\mu\text{UI/ml}$) fue significativamente mayor en las agenesias 470 (420-675) ($F=8,4$) que

en ectópicos 285,00 (46,00–372,50) ($p=0,046$) y eutópicos 82,50 (28,50–126,50) ($p=0,003$). La T4L sérica se comporta de modo opuesto a TSH ($F=17,1$; $p<0,001$). La gammagrafía tiroidea (Tc99) realizada a todos los pacientes el primer día mostró: - Eutópicos: 5 (27,7%) - Ectópicos: 9 (50,0%) - No captación: 4 (22,2%). En 1 se identificó tiroides eutópico mediante ecografía. La dosis inicial media de LT4 fue de $12,67\pm 2,13$ µg/Kg/día, sin diferencias significativas según el tipo de tiroides ($F=3,5$; $p=0,74$). La edad media en el momento de evaluación fue 10 años 0 meses en pacientes y 10 años y 11 meses los hermanos. Se dividió a pacientes y controles en 2 grupos: <11 años (momento crítico del desarrollo cerebral) y mayores. No existen diferencias significativas en ningún efecto principal del cuestionario de familias del BRIEF-2 ni en las interacciones de ninguno de los cuestionarios. En el análisis de varianza de los índices del cuestionario de la escuela no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, excepto en el índice "Supervisión de sí mismo": el valor obtenido por los >11 años fue superior ($51,7\pm 5,1$) al de los menores ($45,7\pm 4,4$) ($F=5,5$; $p=0,02$), siendo ambos valores normales (50 ± 10).

Conclusiones

El Plan de Detección Precoz de HC resulta efectivo, pues con una dosis de LT4 precoz y óptima se consigue evitar la afectación del HC en aspectos conductuales y de adaptación al entorno cotidiano.

P2/d2d3-122 Tiroides / Paratiroides **HETEROGENEIDAD GENÉTICA EN EL HIPOTIROIDISMO PRIMARIO NO-BOCIOGÉNICO ASOCIADO A ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y PULMONARES**

Villafuerte, B.⁽¹⁾, González, A.⁽²⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽³⁾, Simón, R.⁽⁴⁾, González, I.⁽⁵⁾, Ruiz, Á.⁽⁶⁾, Herranz, A.⁽⁷⁾, Nevado, J.⁽⁸⁾, Moreno, J.C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPAZ., Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital de Alta Especialidad de Nuevo León, Monterrey. ⁽³⁾ Endocrinología y Dismorfología Infantil, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽⁴⁾ Neurología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽⁵⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁶⁾ Neurología Pediátrica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁽⁷⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁸⁾ Genómica estructural y funcional. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivo

Recientemente se ha sugerido que el Síndrome Cerebro-Pulmón-Tiroides (SCPT), causado por mutaciones o delecciones del gen *NKX2-1*, pueda ser genéticamente heterogéneo. La variabilidad fenotípica del SCPT añade mucha dificultad al diagnóstico, pues las alteraciones pueden no presentarse al mismo tiempo y la sintomatología concreta en cada una de las áreas del síndrome no se ha definido con precisión ni en el hipotiroidismo (detectable al cribado/posterior, con hipoplasia/euplasia tiroidea), ni las alteraciones neurológicas (corea, atetosis, retraso cognitivo, ataxia, temblores) o las pulmonares (membrana hialina, enfisema congénito, infecciones recurrentes). El objetivo del presente estudio fue analizar las manifestaciones clínicas y la base genética del hipotiroidismo hipoplásico o con glándula in situ, asociado a síntomas pulmonares y/o neurológicos.

Material y métodos

En una cohorte de 23 pacientes con sospecha diagnóstica de SCPT se investigó la presencia, conjunta o aislada, de cada fenotipo y la edad en la que se alcanzó la sospecha diagnóstica. Se investigaron mutaciones somáticas en *NKX2-1* por PCR y secuenciación Sanger de toda la región codificante del gen, y delecciones por MLPA (Kit Salsa P319 MRC-Holland, con sondas para *NKX2-1*, *PAX8*, *FOXE1*, *TSHR* y *TPO*) o por Array-CGH (Karyo-Array, 8X60 K, Agilent). Por último, los pacientes sin alteración fueron analizados con un panel tiroideo de NGS (TiroSeq-V.1.2) que incluye 390 genes.

Resultados

Del total de pacientes, 11/23 (48%) presentaron el espectro fenotípico completo, 10/23 (43%) hipotiroidismo y síntomas neurológicos (mayoritariamente trastornos del movimiento o retraso motor) y solo 2/23 (9%) presentaron hipotiroidismo con alteraciones pulmonares (6 neonatales, 7 infantiles). Asimismo, 4 casos (17%) se deben a mutaciones heterocigotas en el gen *NKX2-1* (p.V75fsX408; p.N211S) o a delecciones del cromosoma 14q que incluyen *NKX2-1* (y delección intragénica de 250pb en el exón 2 del gen y delección de 3,32Mb que incluyó 20 genes). En todos estos pacientes el SCPT se presentó completo, hallándose adicionalmente hipodontia e hipogammaglobulinemia como nuevos fenotipos en la paciente con la delección 14q. Todos los defectos fueron *de novo*. El 52% de los pacientes fueron diagnosticados por cribado neonatal. El resto desarrolló hipertirotrópinemia (rango TSH: 5,7 - 28,0 uU/mL) posteriormente. Tres pacientes (13%) tenían glándula tiroidea hipoplásica (volumen tiroideo LAMP2, *PAX8* y *DUOX1*).

Conclusiones

El SCPT es una patología de diagnóstico complejo y frecuentemente retrasado, debido a su variabilidad

fenotípica y a la aparición no concomitante de los síntomas clínicos. El diagnóstico certero con confirmación genética sólo alcanza el 17% de casos en nuestra serie. La hipodontia, la hiperlaxitud articular y la falta de respuesta a las vacunas del calendario habitual por hipogammaglobulinemia deben investigarse en las deleciones 14q que afecten a los genes *PAX9*, *NFKB1A* o *PPP2R3C*. Se ha identificado un mosaicismo germinal obligatorio en la herencia de la mutación p.N211S en *NKX2-1*, lo que sugiere que los casos *de novo* han de ser re-investigados para este fenómeno. El Síndrome de Danon (en niño pequeño, aún sin cardiopatía), debido a mutaciones en *LAMP2*, ha de incluirse en el diagnóstico diferencial del SCPT.

P2/d2d3-123 Tiroides / Paratiroides

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Vernaza Obando, C.⁽¹⁾, Marín, S.⁽¹⁾, Casano, P.⁽¹⁾, Pérez Nanclares, G.⁽²⁾, Martorell, L.⁽³⁾, Ramón Krauel, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁽²⁾ Grupo de Investigación de Enfermedades Raras, Laboratorio de (Epi) Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, OSI Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz. ⁽³⁾ Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Objetivos

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es un grupo heterogéneo de endocrinopatías caracterizado por resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH), cursando con hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de la PTH. Clínicamente pueden presentar fenotipo de osteodistrofia de Albright (AHO). Descripción de las características clínicas y hormonales de pacientes con diagnóstico confirmado de pseudohipoparatiroidismo (PHP).

Materiales y métodos

Estudio transversal retrospectivo de pacientes con PHP seguidos en Endocrinología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona desde del año 2000.

Resultados

Se identificaron 6 casos (4 varones, 2 mujeres) confirmados genéticamente: 3 PHP tipo 1A (PHP1A) y 3 PHP tipo 1B (PHP1B). La edad promedio en que se sospechó el diagnóstico fue a los 4.6 +2.9 años en los PHP1A y a los 13.3 +3.1 años en los PHP 1B. La sospecha diagnóstica fue por manifestaciones asociadas a hipocalcemia en 4 pacientes (2 casos convulsiones, 2 casos calambres musculares); 1 por osificaciones

subcutáneas y 1 por antecedentes familiares. Al diagnóstico 5 de 6 presentaban hipocalcemia (calcio iónico 0,8 + 0,3 mmol/L, calcio total 6.7 +1.1 mg/dl), todos presentaban hiperfosfatemia (8.7 + 1,4 mg/dl) y niveles elevados de PTH (351 +172.4 pg/ml). Los niveles de vitamina D fueron 24.9 + 12.2 ng/ml. Las características compatibles con fenotipo AHO fueron: obesidad en 3 pacientes (3 PHP1A), cara redonda en 3 pacientes (3 PHP1A), braquidactilia en 1 paciente (PHP1A), discapacidad intelectual en 2 pacientes (2 PHP1A), osificaciones subcutáneas en 3 pacientes (3 PHP1A), talla baja en 2 pacientes (2 PHP1A), calcificaciones intracraneales en 3 pacientes (1 PHP1A, 2 PHP1B), nefrocalcinosis en 1 paciente (PHP1B) y retraso en la dentición en 2 pacientes (2 PHP1B). Otros trastornos endocrinos asociados fueron: hipotiroidismo en 4 pacientes (3 PHP1A de inicio en el primer año de vida y 1 PHP1B de inicio en la edad adulta); insuficiencia suprarrenal en 1 paciente con PHP1A, de inicio en el primer año de vida; déficit de hormona de crecimiento en 1 paciente con PHP1A. En los 3 casos de PHP1A se hallaron mutaciones mediante secuenciación del gen *GNAS*, todas heredadas de la madre. Los casos de PHP1B se diagnosticaron mediante MS-MLPA presentando los 3 casos alteración completa en la metilación no asociada a disomía. Dos de ellos presentan la forma esporádica, y el tercero familiar, sin haber identificado aún la alteración genética subyacente. Todos los pacientes fueron tratados con suplementos de calcio oral a dosis de 32.8 +14.6 mg/Kg/día y calcitriol a dosis de 9.7+ 5.6 ng/Kg/día. Los niveles de calcio y fosfato se normalizaron en todos los casos menos en una paciente con mala adherencia al tratamiento; ninguno presentó descompensaciones por hipocalcemia durante el seguimiento. Todos mantuvieron un índice calcio/creatinina en orina <0.2 mg/mg.

Conclusiones

El PHP presenta un amplio espectro clínico y su diagnóstico continúa siendo un reto en la edad pediátrica. El PHP1A suele tener otras manifestaciones antes de la hipocalcemia, como el hipotiroidismo, la obesidad y la discapacidad intelectual. Debemos conocer sus características para la sospecha diagnóstica. El PHP1B, al no tener un fenotipo particular, suele diagnosticarse más tardíamente cuando presentan síntomas relacionados con hipocalcemia. Debemos sospechar un PHP ante una hipocalcemia acompañada de hiperfosfatemia y PTH elevada. Es importante la confirmación genética y el estudio de segregación familiar.

P2/d2d3-124 Tiroides / Paratiroides**ABSCESOS TIROIDEOS EN PEDIATRÍA: REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA**

Mora Palma, C.⁽¹⁾, Pintado Muñoz, M.⁽²⁾, Carcavilla Urquí, A.⁽¹⁾, Itza Martín, N.⁽¹⁾, Rabanal Retolaza, I.⁽³⁾, González Casado, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. ⁽³⁾ ORL infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

El absceso tiroideo es una patología poco frecuente en Pediatría, con complicaciones potencialmente graves (compromiso de vía aérea, sepsis, mediastinitis), siendo fundamental el diagnóstico precoz mediante criterios clínicos, analíticos y de imagen. Suele estar asociado a malformaciones congénitas, enfermedad tiroidea o estados de inmunosupresión que predisponen a su aparición.

Descripción caso / Evolución

Presentamos tres pacientes pediátricos con diagnóstico de absceso tiroideo seguidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel en los últimos tres años. El primer caso se trata de una niña de 2.5 años con fiebre, odinofagia, afonía y bocio de 4 días de evolución asociando en las últimas horas estridor inspiratorio, compromiso de la vía aérea y taquicardia. En la ecografía tiroidea inicial se observa bocio heterogéneo hipervascularizado con áreas flemonosas, signos de tiroiditis supurativa aguda. El segundo es una niña de 10 años con odinofagia, otalgia y tumefacción submandibular derecha de 15 días de evolución. Afebril, con buen estado general, sin clínica de tirotoxicosis ni de hipotiroidismo. En ecografía cervical presenta tiroides aumentado de tamaño, heterogéneo, con vascularización aumentada e imagen hipoeoica en polo inferior derecho con aire en su interior relacionado con absceso tiroideo. El tercero es un niño de 6 años que presenta odinofagia y otalgia izquierda, afebril. Ecografía tiroidea con lesión en lóbulo tiroideo izquierdo compatible con absceso tiroideo. Tras el diagnóstico, reciben tratamiento con cefotaxima, clindamicina y metilprednisolona intravenosa con mejoría posterior salvo el primer paciente que presenta, a las 48 horas, empeoramiento clínico y radiológico (ecografía tiroidea con colección encapsulada de gran tamaño que ocupa ambos lóbulos, compatible con absceso tiroideo). Precisa entonces de intubación endotraqueal y punción ecoguiada con obtención de abundante material purulento (microbiología: Parvimonas micra, Streptococo anginosus) manteniéndose el drenaje durante 48 horas. En la laringoscopia se observa cuerda vocal izquierda paramedial con paresia de cuerda vocal derecha. En los tres pacientes se objetiva leucocitosis con neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda

con normalización progresiva tras el tratamiento. En cuanto a la función tiroidea, la primera paciente presenta al inicio datos de hipertiroidismo (TSH:0.01 uUI/mL, T4L:1.94 ng/dL) modificándose a los 10 días a hipotiroidismo (TSH:11.8 uUI/mL, T4L:0.51 ng/dL). En el segundo caso, al ingreso se objetiva TSH:9,5 uUI/mL, T4L:1.3 ng/dL y autoinmunidad tiroidea (previamente desconocida) positiva, con evolución posterior a hipotiroidismo (TSH:49.87uUI/mL, T4L:0.79 ng/dL). El tercer paciente presenta normalidad tiroidea. Asimismo, se realizan estudios complementarios (fibrobroncoscopia, RMN y/o TC cervical, esofagograma) para el estudio de malformaciones anatómicas. El primer caso es diagnosticado de fístula del seno piriforme y el tercero de anomalía del cuarto arco branquial izquierdo. Los tres completan un mes aproximadamente de tratamiento antibiótico (amoxicilina-clavulánico) vía oral con evolución clínica satisfactoria. En la actualidad los dos primeros casos reciben tratamiento con levotiroxina por hipotiroidismo (el primer paciente secundario a destrucción glandular y el segundo a tiroiditis de Hashimoto).

Conclusiones / Recomendaciones

El absceso tiroideo es una entidad grave y rara en niños, existiendo pocos casos recogidos en la literatura. Dada su grave repercusión y baja incidencia, es fundamental la sospecha diagnóstica y el abordaje precoz. La presencia de enfermedad tiroidea previa o anomalías morfológicas favorecen su aparición. En nuestros casos, dos de los pacientes presentaban malformaciones anatómicas y uno de ellos tiroiditis de Hashimoto, siendo este último de gran interés ya que la evidencia en la bibliografía de casos similares es escasa.

P2/d2d3-125 Tiroides / Paratiroides**ANÁLISIS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON LA DETERMINACIÓN DE T4 Y TSH**

Andrés Sesma, C.⁽¹⁾, Urretavizcaya Martínez, M.⁽¹⁾, Chueca Guindulain, M.⁽¹⁾, Barriuso Lapresa, L.⁽²⁾, Martínez Ezquerro, M.J.⁽²⁾, Ascunce Elizaga, N.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ⁽²⁾ Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria, Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona.

Introducción

Desde mayo de 2016 en nuestra Comunidad se realiza el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito (HC) mediante la determinación de TSH y T4 total en papel de filtro. Objetivo: - Analizar los datos del cribado neonatal de HC en nuestra Comunidad. - Conocer los datos epidemiológicos resultantes del mismo.

Material y métodos

Durante el tiempo analizado, se ha realizado cribado a 14.743 recién nacidos. Se utilizan puntos de corte para TSH $\geq 10\mu\text{U/ml}$ y T4 6 y $20\mu\text{g/dl}$ como límites inferior y superior. Cuando el resultado es positivo, se realiza una segunda muestra en papel de filtro y si ésta segunda muestra también es positiva se deriva al paciente a consultas de Endocrinología Pediátrica.

Resultados

Respecto a la positividad de TSH en primera muestra, presentaron valores $\geq 10\mu\text{U/ml}$ 85 pacientes (0'57% del total). En segunda muestra persistieron positivos 4 de ellos (0'027% del total) confirmando el diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario en 2 e hipotiroidismo subclínico en otros 2. Para los valores de T4 total, el cribado en primera muestra fue positivo en 112 pacientes (0'76% del total). De ellos, en segunda muestra continuaron siendo positivos 17 casos (0'11% del total), en los cuales 10 se acabó confirmando el diagnóstico. Hubo 2 casos por alteración de T4 total por encima del límite debido a una resistencia a hormonas tiroideas y otra por insensibilidad de hormonas tiroideas. Los otros 8 casos, fueron por alteración de T4 total por debajo del límite siendo 2 hipotiroidismos del prematuro y 6 hipotiroidismos congénitos centrales. Además, se halló 1 caso en el que la primera determinación fue positiva y resultó ser una hipotiroidemia del prematuro en la que no se realizó segunda muestra por haber comenzado tratamiento sustitutivo previamente. En 5 casos tanto TSH como T4 total fueron positivas en la primera determinación (0'03% del total), pero solamente 1 caso se confirmó en la segunda determinación y fue diagnosticado finalmente de hipotiroidismo congénito primario (0'006% del total). 5 pacientes que nacieron con bajo peso ($<1.500\text{ g}$) presentaron un resultado normal para TSH y T4 total en la primera determinación y en el control a los 15 días de vida según protocolo de nuestro hospital, 3 fueron falsos positivos y 2 tuvieron cifras altas de TSH diagnosticándose HC primario.

Conclusiones

El análisis de TSH y T4 total en el cribado neonatal permite conocer de forma más precisa la patología tiroidea del recién nacido. Gracias a la inclusión de T4 total en el cribado, se han detectado 11 casos de patología tiroidea neonatal que de otra forma podrían haber pasado desapercibidos, demorando el inicio de tratamiento.

P2/d2d3-126 Tiroides / Paratiroides

SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS: DESCRIPCIÓN DE 3 CASOS

Moratalla Jareño, E.⁽¹⁾, Herrero García, A.⁽¹⁾, De Mingo Alemany, M.D.⁽¹⁾, Leon Cariñena, S.⁽¹⁾, Fernández Montesinos, A.⁽¹⁾, Moreno Macián, F.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción

Los signos cardinales del síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RHT) son elevación de niveles séricos de hormona tiroidea libre junto a TSH no suprimida, frecuentemente asociada a bocio, sin síntomas y signos muy claros de tirotoxicosis. Pueden coexistir en un mismo paciente síntomas de exceso y defecto de hormona tiroidea. En la actualidad se distinguen tres formas: Las mutaciones del gen que codifican el receptor nuclear de T3 (TR α y TR β), alteraciones en el transporte celular de T4 (MCT8), y defectos en la conversión de T4 en T3 mediante desyodasas.

Casos clínicos

Caso 1. Mujer 7 años con antecedente de TDAH y trastorno de conducta tipo maniaco en seguimiento por psiquiatría. Consulta en endocrinología por bocio, taquicardia, nerviosismo, sudoración y aumento del apetito. En analítica destaca elevación de TSH (24 mU/L), T4L (ng/dL) y T3 L (ng/dL), con anticuerpos antitiroideos positivos. El estudio genético detecta mutación C272T, Arg-Trip R243W, en el exón 7 del gen THRB. Inicia tratamiento con betabloqueante y ácido triyodotiroacético. Persiste alteración de conducta con varios ingresos en psiquiatría. A los 14 años tras varios episodios de atragantamiento se realiza tiroidectomía total. La anatomía patológica informa carcinoma papilar multicéntrico sin afectación ganglionar. Tras la cirugía se asocia tratamiento con levotiroxina.

Caso 2. Mujer 5 años remitida desde Atención Primaria por T4L elevada (2.2 ng/dL), T3 (6.82 ng/dL) y TSH normal/alta (6.6 mU/L) con anticuerpos antitiroideos negativos. Asocia nerviosismo, insomnio y déficit de atención. Ecografía tiroidea y RMN hipofisaria normales. Se solicita estudio genético que detecta mutación c.1351 T>C (p. PHe451LEu) en gen THRB. Valorada por neuropediatría es diagnóstica TDAH y trastorno de conducta, indicando tratamiento específico con escasa mejoría. Por ello se inicia tratamiento con ácido triyodotiroacético a los 9 años. Mejoría inicial del patrón de sueño y de la conducta alimentaria. Por persistencia de la hiperactividad la inatención y el insomnio se suspende tratamiento a los 12 años de edad.

Caso 3. Varón 3 años con parálisis cerebral infantil e hipotonía severa remitido desde neuropediatría por sospecha de hipotiroidismo central. Inició tratamiento con levotiroxina en otro centro hospitalario. Se aumentan aportes de levotiroxina hasta 8 mcg/kg/día por T4 baja sin conseguir su normalización. En RMN cerebral destaca retraso de

la mielinización. Estudio neuro-metabólico normal. Estudio molecular de atrofia muscular espinal y distrofia miotónica negativo. Biopsia muscular con cambios miopáticos mínimos. CGH-Array: microdelección en 15q11.1-q11.2 *de novo*. Tras secuenciación de genes del neurodesarrollo por el método de Sanger se detecta mutación en hemici-gosis del gen SLC16A2, cambio p.Pro215Leu, que codifica la proteína de membrana MCT8. Se suspende levotiroxina y en analíticas sin tratamiento se detecta TSH normal/alta (6.37 mU/L), con T3 libre elevada (3.76 ng/dL) y T4 baja (0.50ng/dL). A los 5 años se inicia tratamiento con ácido triyodotiroacético. Discreta mejoría en la conciliación del sueño, no en el neurodesarrollo. La mejoría no persiste tras un por lo que se suspende.

Discusión

La eficacia del ácido triyodotiroacético en el tratamiento de la RHT es limitada. Se han descrito casos en que se reduce la hiperactividad e impulsividad, pero cuando se ha asociado a fármacos específicos para el TDAH. Nuestros pacientes refieren una sutil mejoría inicial relacionada con la conciliación del sueño. Se necesitan más estudios para demostrar su eficacia a largo plazo.

P2/d2d3-127 Tiroides / Paratiroides

¿QUÉ HAY DETRÁS DE UNA T4 BAJA COMO ÚNICO HALLAZGO ALTERADO EN EL CRIBADO NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO?

Grau Bolado, G.⁽¹⁾, Gutiérrez Delgado, U.⁽¹⁾, Pintos Tubert, C.⁽¹⁾, Rodríguez Estévez, A.⁽¹⁾, Vela Desojo, A.⁽¹⁾, Rica Etxebarria, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

El cribado neonatal de hipotiroidismo congénito mediante la determinación de T4 y TSH en papel de filtro posibilita la detección de un hipotiroidismo central congénito (HCC). Cuando se utiliza esta metodología la incidencia de HCC se estima en 1:30.000 neonatos. La detección de una T4 y TSH bajas, plantea el diagnóstico diferencial de HCC, deficiencia de TBG (DTBG) y el síndrome del enfermo eutiroides (SEE) (1,2).

Objetivos

Valorar las características de recién nacidos con T4 bajas y TSH normales, en el cribado neonatal. Considerar si la DTBG supone una dificultad añadida en el estudio de neonatos con T4 bajas en el cribado.

Material y métodos

En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) el cribado de hipotiroidismo congénito en neonato ≥ 33 semanas y/o ≥ 1500 g ("RNT") se realiza a las

48 horas de vida mediante T4 y TSH en papel de filtro. El punto de corte inferior para la T4 es 6 $\mu\text{g/dL}$ (3). Estudio retrospectivo (enero 2003-diciembre 2018) de "RNT" con cifras de T4 bajas en el cribado neonatal (n=37), incluyendo resultados del cribado, así como datos clínicos y hormonales de las historias clínicas. Establecimos los diagnósticos finales: HCC si T4 libre (T4L) baja y TSH baja/ normal, DTBG si T4 baja, T4L normal y TSH baja/normal y SEE si hipotiroxinemia transitoria asociada a patología no tiroidea [subgrupos: síndrome de distres respiratorio (SDRRN), cardiopatía congénita (CCG) y sepsis]. Se excluyeron 6 casos por falta de datos al seguimiento.

Resultados

Estudiamos 31 RNT (61,3% varones). Datos clínicos (expresados como mediana y rango): edad gestacional 39 semanas (34-41), peso nacimiento 3.120 gramos (1.900-4.390), apgar 1 minuto 7 (1-9) y apgar 5 minutos 9 (7-10). El 74% ingreso en la Unidad Neonatal (UNN). Diagnósticos definitivos: 1 HCC [RN asintomático con T4 screening (T4S) 3,1 $\mu\text{g/dL}$, T4 retest (T4R) 5,6 $\mu\text{g/dL}$, T4L 0,7 ng/dL y TSH 0,9 mU/L. A los 15 días de vida cortisolemia 1,4 $\mu\text{g/dL}$ (previa 11,3 $\mu\text{g/dL}$) sin intercorrencias]. 8 DTBG con T4S media 4,0 \pm 1,3 $\mu\text{g/dL}$ y T4L media 1,5 \pm 0,5 ng/dL. 22 SEE: todos ingresaron en UNN (6 SDRRN, 8 CCG, 5 sepsis, 1 pretérmino y 2 hipoxia); T4S media 4,1 \pm 1,0 $\mu\text{g/dL}$. Al comparar la DTBG y el SEE se encontraron diferencias significativas en la función tiroidea en el retesting (T4: 4,6 \pm 2,1 $\mu\text{g/dL}$ vs 10,1 \pm 3,4 $\mu\text{g/dL}$, p=0,02; TSH 2 mU/L vs 3,9 mU/L, p=0,01; Kruskal-Wallis). Al considerar los tres subgrupos a estudio dentro del SEE se demostraron diferencias en la T4R [medianas (rango): SDRRN 11,8 $\mu\text{g/dL}$ (3,7-14,3) vs CCG 10,4 $\mu\text{g/dL}$ (6,7-18,2) vs sepsis 9,9 $\mu\text{g/dL}$ (6,8-12,6). p=0,025 (Kruskal-Wallis)]. De estos 22 neonatos, 2 casos que estuvieron en ECMO precisan tratamiento sustitutivo en la actualidad.

Conclusiones

La determinación de T4 en el cribado neonatal permite el diagnóstico precoz del HCC lo que posibilita la rápida normalización de la función tiroidea y la detección precoz de otras deficiencias hipofisarias asociadas. La DTBG no supone una carga asistencial importante al ser su diagnóstico sencillo mediante la determinación de T4L en sangre. La hipotiroxinemia del "RNT" englobada en el SEE es una situación generalmente transitoria que no plantea un diagnóstico diferencial complejo. (1) Horm Res Paediatr 2017. DOI:10.1159/000479367. (2) J Clin Endocrinol Metab 2015;100:E297-300. (3) 2009. ISBN: 978-84-89342-42-2.

P2/d2d3-128 Tiroides / Paratiroides
CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO: PAPEL DE TG-PAAF EN EL DIAGNÓSTICO.

Leiva Gea, I.⁽¹⁾, León Cano, L.⁽¹⁾, Martos Lirio, M.F.⁽¹⁾, Martínez Aedo, M.J.⁽¹⁾, López Siguero, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción

El cáncer de tiroides diferenciado incluye carcinomas papilares y foliculares. Entre los 1.753 niños con cáncer de tiroides reportados por el registro SEER, el 83% eran papilares (60% papilares y 23% papilar variante folicular). Los niños prepuberales con cáncer de tiroides tienen más tendencia a tener enfermedad avanzada en la presentación al compararlo con adolescentes y adultos. La Punción aspiración con aguja fina (PAAF) es el test más útil en la discriminación de malignidad de los nódulos tiroideos. El criterio para realización de PAAF en adultos se basa fundamentalmente en el tamaño (mayor de 1 a 1.5 cm), este criterio basado en tamaño no sería apropiado en pacientes pediátricos y se recomienda ponderar las características ecográficas y el contexto clínico para su indicación.

Caso clínico

Niña de 9 años que presenta tumoración laterocervical derecha de 3 meses de evolución, dolorosa a la palpación acompañada de disfagia a sólidos en las últimas 2 semanas de evolución, motivo que la hace consultar. A la exploración se palpa tumoración laterocervical derecha de 4x2 cm, sin signos inflamatorios externos y adenopatías laterocervicales ipsilaterales induradas y adheridas a planos profundos. En la analítica destaca tiroglobulina 639 ng/mL, Anti-TPO >1300 UI/mL y Anti-Tg y Calcitonina negativos. En estudio de imagen ecográfico se evidencia nódulo hiperecogénico con imágenes ecogénicas puntiformes de bordes definidos y lobulados y vascularización en su interior (43x32x21 mm) con características de malignidad (TI-RADS 5, según la clasificación TI-RADS basada en la escala de puntuación acorde a criterios ecográficos sospechosos de malignidad) así como afectación de adenopatías cervicales ipsilaterales. En el estudio de extensión con TAC destaca conglomerado adenopático en nivel II de 22x34 mm y adenopatías contralaterales de características posiblemente reactivas. La PAAF del nódulo es sugestiva de neoplasia folicular. Ante la falta de diagnóstico citológico definitivo, se realiza VAG del nódulo y adenopatía ipsilateral con estudio histológico de carcinoma papilar variante folicular sin mutación en BRAF. La PAAF de adenopatía contralateral no muestra citología diagnóstica sugestiva de malignidad. Ante la duda de la afectación de esta adenopatía por el cambio sustancial que produciría en el estadiaje

y posterior planificación quirúrgica, se decide la ampliación de medición de tiroglobulina (Tg) en la PAAF con obtención de resultado de 66270 ng/ml, poniendo de manifiesto la afectación metastásica contralateral. Se realizó tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar confirmando la malignidad del nódulo contralateral en el estudio histológico postoperatorio.

Conclusiones

Dado que la diseminación cervical en cáncer papilar es frecuente, se han propuesto múltiples estrategias para identificar de forma precoz las metástasis ganglionares. Actualmente se considera que la técnica más sensible para su detección es la obtención simultánea de una muestra citológica y la determinación concomitante de tiroglobulina mediante PAAF guiada por ecografía (Tg-PAAF). En pacientes con CT diferenciado y lesiones cervicales sospechosas, la Tg-PAAF mejora la rentabilidad diagnóstica de la cito-PAAF aislada, permitiendo disminuir los falsos negativos de la PAAF. Quedan sin embargo por definir una estandarización universal de la técnica y unos valores de corte válidos de Tg-PAAF (de acuerdo al inmunoanálisis empleado) por encima de los cuales considerar la lesión maligna de forma aislada y en relación a los valores de tiroglobulina plasmática.

P2/d2d3-129 Tiroides / Paratiroides
UN CASO DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES CON UNA EVOLUCIÓN ATÍPICA

Gómez Cano, M.D.⁽¹⁾, Pérez Mohand, P.P.⁽¹⁾, Lázaro Rodríguez, I.⁽¹⁾, Cruz Rojo, J.⁽¹⁾, Pérez Alonso, V.⁽²⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽²⁾ Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia tiroidea más frecuente. Suele ser de buen pronóstico, alcanzándose una tasa de supervivencia mayor del 90% a los 10 años de enfermedad. Un 10% aproximadamente tiene un comportamiento más agresivo, siendo más frecuente en determinadas variantes histológicas como la esclerosante difusa.

Descripción del caso

Varón de 14 años, sin antecedentes de interés, que consultó en Urgencias por bultoma cervical de tiempo de evolución desconocido, sin otra clínica asociada. A la exploración destacaba un aumento de la glándula tiroides, de consistencia pétreo, y adenopatías laterocervicales, confirmándose ecográficamente una glándula tiroides aumentada

de tamaño, heterogénea, con microcalcificaciones difusas y extensión endotorácica, junto a numerosas adenopatías laterocervicales bilaterales y supraclaviculares izquierdas, con ecoestructura similar al tejido tiroideo. Se hizo una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la glándula tiroides y una adenopatía, confirmándose el diagnóstico de CPT con metástasis ganglionares. Se realizó estudio de extensión incluyendo radiografía de tórax y TAC torácico que fueron normales. En el PET-TAC se observó captación patológica de la glándula tiroides y afectación ganglionar. Se realizó una tiroidectomía total con linfadenectomía bilateral extensa, confirmándose el diagnóstico de CPT variante esclerosante difusa con metástasis ganglionares (estadio T4aN1bMx). Como secuelas presentó una paresia bilateral de cuerdas vocales y un hipoparatiroidismo. A los dos meses recibió una dosis ablativa de radioyodo (80 mCi), presentando en el rastreo posterior restos de tejido tiroideo en cara anterior del cuello y en la cadena ganglionar laterocervical y supraclavicular derecha. Por la persistencia de anticuerpos antitiroglobulina muy elevados (> 20.000 UI/ml) con tiroglobulina indetectable, se administró una segunda dosis de yodo radiactivo (85 mCi).

En el rastreo posterior se confirmó la ausencia de captación de yodo y el aumento de la tasa metabólica (SUVmax) en la cadena laterocervical derecha en del PET-TAC; lo que confirmaba la desdiferenciación del tumor. Dichos restos fueron resecados quirúrgicamente. A pesar de esta resección y de no existir restos de tumor en el PET-TAC, los anticuerpos antitiroglobulina persistieron altos, motivo por el que se repitieron los estudios de extensión, encontrándose en el TAC torácico múltiples micronódulos pulmonares, sugestivos de metástasis; no presentes en el TAC al diagnóstico.

El resto de estudio de extensión (RMN cerebral y abdominal y gammagrafía ósea) fue negativo. El caso fue evaluado por el Comité de Tumores Pediátricos con la colaboración del servicio de Endocrinología de adultos, decidiéndose no iniciar tratamiento con inhibidores de tirosín-kinasa hasta la progresión macroscópica, que sucedió 6 meses después, apareciendo dos adenopatías palpables a nivel laterocervical y submandibular. Entonces se inició tratamiento con Lenvatinib a dosis de 14 mg/m², evidenciándose tras el primer mes de tratamiento una disminución de los anticuerpos antitiroglobulina del 17% (de 63.420 U/ml a 52.600 U/ml).

Conclusiones

La variante esclerosante difusa, es un subtipo infrecuente y con mal pronóstico del CPT. Puede producir metástasis ganglionares y a distancia, sobre todo pulmonares. Es típica de pacientes jóvenes.

Histológicamente aparecen estructuras papilares en espacios linfovascuales dilatados, áreas de metaplasia escamosa, cuerpos de psamoma, infiltración linfocítica y fibrosis estromal. Ecográficamente se ven microcalcificaciones y gran heterogeneidad. La primera línea de tratamiento es la tiroidectomía total y el vaciamiento ganglionar extenso, junto a la administración de yodo radiactivo. Recientemente se han publicado estudios que muestran buenos resultados con inhibidores de la tirosín-kinasa en casos refractarios al tratamiento convencional.

P2/d2d3-130 Tiroides / Paratiroides

DEBUT DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO 1B CON HIPOCALCEMIA AGUDA GRAVE SINTOMÁTICA

Llena Isla, P.⁽¹⁾, Bosch Muñoz, J.⁽¹⁾, Bordas Pérez, A.R.⁽¹⁾, Martín Anson, M.C.⁽²⁾, López Ortega, R.⁽³⁾, Solé Mir, E.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.* ⁽²⁾ *Pediatría, CAP Onze de Setembre, Lleida.*

⁽³⁾ *Citogenética, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.*

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) encuadra un grupo de entidades endocrinas raras causadas por una resistencia de la hormona paratiroidea (PTH) en el túbulo renal proximal. Se diferencian varios tipos: PHP 1A (Osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA)), PHP 1B (sin fenotipo OHA), PHP 1C (similar a OHA), PHP2 y pseudo-pseudohipoparatiroidismo. Dicha resistencia hormonal es debida a defectos en la subunidad alfa de la proteína G estimuladora, la cual está codificada por el gen GNAS (20q13.2-13.3), que corresponde a un locus con alta complejidad, expresándose de forma bialélica en algunos tejidos y en otros, de forma monoalélica, a través del fenómeno de imprinting. Todos los pacientes afectados de PHP presentan hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de PTH.

Descripción del caso y evolución

Niño de 6 años, de origen africano y sin otros antecedentes de interés, que acude por síndrome catarral a nuestro servicio de urgencias. A la exploración presenta signos de tetania evidente: espasmo carpopedal, hiperreflexia y los signos de Chvostek y Trousseau positivos. Dada la sospecha clínica, se le realiza analítica que muestra hipocalcemia con calcio sérico de 5,11 mg/dl (iónico de 0,74 mmol/L) e hiperCKemia (2302 U/L) con creatinina sérica normal (0.37 mg/dl) sin otros hallazgos de interés. No presenta clínica hemodinámica ni respiratoria severa, aunque sí presenta en su ECG signos de hipocalcemia con QT alargado, de 0.6s, para su edad. Se inicia de forma urgente tratamien-

to endovenoso con gluconato cálcico y se ingresa para continuar el proceso diagnóstico. Se realiza estudio completo del metabolismo fosfocálcico con PTH (40 pmol/L) y fósforo (6.43 mg/dL) elevados, déficit severo de vitamina D (7.4 ng/mL) y déficit moderado de magnesio y calcitriol en el límite bajo (36.8 pg/mL). A nivel renal destaca hipocalciúria (2.40 mg/dl con índice calcio/cr: 0.02mg/mg) y fosfaturia normal. Ante estos resultados se mantienen aportes de calcio (máximo de 4.6 mEq/Kg/día), se añaden aportes de magnesio endovenosos y se inicia calcitriol oral (0.05 mcg/día). El paciente presenta evolución favorable con calcemia de 8.85mg/dl (iónico 1.15mmol/L) al alta. También se le solicita edad ósea, radiografía de tórax y TC craneal sin alteraciones, y DMO sin signos de osteopenia (z-score 0.1). En ausencia de un fenotipo característico de OHA y sin alteraciones radiológicas, se efectúa estudio del gen GNAS a través de MLPA obteniendo un patrón de metilación alterado compatible con PHP tipo 1b. Se completa estudio familiar con análisis del metabolismo fosfocálcico en sus hermanas que presentan normocalcemia.

Conclusiones

Es importante conocer la clínica de la hipocalcemia grave y sus complicaciones respiratorias y cardiovasculares, las cuales pueden llegar a ser fatales comprometiendo la vida del paciente. En presencia de una hipocalcemia severa es esencial realizar un correcto diagnóstico diferencial incluyendo: déficit de proteínas (pseudohipocalcemia) o alteración de la función renal, así como una alteración del metabolismo fosfocálcico (raquitismos, hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo). Cabe destacar la importancia de realizar un diagnóstico molecular del gen GNAS, tanto para la confirmación del diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo como para su tipificación. Concretamente el PHP tipo 1b es una entidad rara que debe tenerse en cuenta ante toda hipocalcemia-hiperfosfatemia con PTH elevada sin insuficiencia renal y con fenotipo normal como nuestro caso.

P2/d2d3-131 Tiroides / Paratiroides **RAQUITISMO POR DÉFICIT DE 1 α -HIDROXILASA.** **A PROPÓSITO DE UN CASO**

Ríos Segura, S.⁽¹⁾, Leiva Gea, I.⁽²⁾, García, J.⁽³⁾, Ballester Pérez, A.⁽⁴⁾, Martínez Aedo, M.J.⁽²⁾, López Siguero, J.P.⁽²⁾.

⁽¹⁾ UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ⁽³⁾ Unidad de Gestión, Hospital de Mérida, Mérida. ⁽⁴⁾ Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción

El raquitismo por déficit de 1 α -hidroxilasa es una enfermedad rara con herencia AR debida a una mutación en el gen CYP27B1 localizado en el cromosoma 12 (12q14.1). Este gen codifica la enzima 1 α -hidroxilasa responsable de la conversión de la 25-OH-D3 hepática (calcidiol) en 1 α ,25(OH)₂-D3 (calcitriol) a nivel renal. Esto conlleva una supresión de la actividad de dicho enzima y un déficit en la síntesis de la forma activa de la Vitamina D (1 α ,25(OH)₂-D3), dando lugar a manifestaciones comunes al raquitismo carencial. Tiene una prevalencia de 1-5/100000. Generalmente, son asintomáticos al nacimiento, presentando manifestaciones de raquitismo hipocalcémico grave en los dos primeros años de vida.

Descripción del caso

Lactante varón de 5 meses remitido a nuestro Hospital desde Atención Primaria tras apreciar craneotabes en revisión del niño sano. Entre sus antecedentes personales destaca: embarazo y primeros dos meses de vida suplementados con vitamina D así como lactancia artificial desde el nacimiento. No presentaba sintomatología derivada de la hipocalcemia, evidenciándose en la exploración física fontanela anterior amplia de bordes blandos, craneotabes fronto-parieto-occipital y rosario costal. En el análisis sanguíneo presentaba hipocalcemia (calcio total 5.9 mg/dL, corregido 5.66 mg/dL, iónico 0.84 mmol/L), fósforo en el límite bajo de la normalidad (4,4 mEq/L), aumento de PTH (698 pg/mL) y fosfatasa alcalina (974 UI/L). Se realizó mapa óseo que mostró alteraciones compatibles con desmineralización ósea (imagen en copa, ensanchamiento metafisario y rosario costal). Niveles de 25OH-VitaminaD (69.1 ng/mL) discretamente elevados con niveles indetectables de 1,25(OH)₂-Vitamina D (T). Se inició tratamiento con calcitriol que desencadenó hipertransaminasemia, siendo sustituido por alfa-calcidiol a dosis intermedias con aumento progresivo de dosis hasta conseguir normalizar los marcadores de remodelado óseo y los hallazgos clínicos y radiográficos a los dos meses de inicio de tratamiento.

Discusión

La presencia de craneotabes en ausencia de factores de riesgo de déficit de vitamina D abre la posibilidad de formas de raquitismo menos frecuentes al raquitismo carencial como el caso presentado. Las dosis precisadas de calcitriol en el déficit de 1 α -hidroxilasa para conseguir el frenado de remodelamiento son superiores a las utilizadas habitualmente lo que pone de manifiesto efectos secundarios poco descritos como la hepatitis tóxica acontecida en este caso.

P2/d2d3-132 Tiroides / Paratiroides **AGRANULOCITOSIS SECUNDARIA A METIMAZOL EN UNA ADOLESCENTE. ALTERNATIVAS HASTA EL TRATAMIENTO DEFINITIVO**

Garzón Lorenzo, L.⁽¹⁾, Martínez López, M.M.⁽¹⁾, Lázaro Rodríguez, I.⁽²⁾, Cruz Rojo, J.⁽³⁾, Guerra García, P.⁽⁴⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽⁴⁾ Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

La agranulocitosis inducida por tionamidas es un efecto secundario poco frecuente con una incidencia del 0,2%, siendo más frecuente en los primeros 3 meses desde el inicio del tratamiento. Se ha sugerido que pueda ser un efecto dosis-dependiente si bien no existen datos concluyentes, especialmente en la población pediátrica. Cuando esta complicación ocurre es obligada la suspensión permanente del tratamiento con tionamidas, debiendo realizar un tratamiento definitivo del hipertiroidismo. Si éste no se encuentra bien controlado, se plantea la complicación añadida de conseguir un estado lo más cercano posible al eutiroidismo, necesario para someter al paciente ya sea a yodo radiactivo o a cirugía.

Caso clínico

Adolescente sana de 15 años que consulta por clínica de astenia, pérdida de peso y diarrea. Se solicita analítica que pone de manifiesto un hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves: TSH <0.005 µU/ml [0.51 - 4.30], T4 libre 16.35 ng/dl [0.98 - 1.63], T3 libre 30.00 pg/ml [2.56 - 5.01], TSI 3.67 IU/l [0.0 - 1.75]. A la exploración física se encuentra taquicárdica e hipertensa con frecuencia cardíaca 143 lpm y Tensión Arterial 132/69 mmHg. Presenta temblor distal y bocio IA. Inicia tratamiento con Metimazol 20 mg/día (0,35 mg/kg/día) y Propranolol 10 mg/8 horas. 27 días después acude por fiebre de 39,5°C y odinofagia de 3 días de evolución. Se realiza analítica en la que destaca agranulocitosis con 0 neutrófilos sin otras citopenias y transaminasas normales. Persiste hipertiroidismo con TSH <0.005 µU/ml, T4 libre 3.13 ng/dl y TSI en ascenso (5.85 IU/l). Ingresa para antibioterapia intravenosa y tratamiento con Filgrastim, suspendiendo Metimazol. El 3º día de ingreso se confirma el ascenso de hormonas tiroideas tras la suspensión del Metimazol (TSH <0.005 µU/ml, T4 libre 4.67 ng/dl) por lo que al tratamiento con Propranolol se añaden Lugol 5% y Litio. Una semana después presenta mejoría del perfil tiroideo (TSH <0.005 µU/ml, T4 libre 2.70 ng/dl) programándose tiroidectomía subtotal que cursa sin complicaciones salvo hipoparatiroidismo transi-

torio. 5 días después de la cirugía inicia tratamiento con Levotiroxina que mantiene.

Discusión

Existen tratamientos alternativos a las tionamidas que se pueden utilizar conjuntamente y de manera sinérgica entre sí para tratar el hipertiroidismo cuando el metimazol y el propiltiouracilo están contraindicados. Estos tratamientos son el propranolol, que disminuye la conversión de T4 a T3, el Lugol que ejerce su acción a través del efecto Wolff-Chaikoff, el Litio que impide la síntesis de T4 y T3 y su liberación desde la célula folicular además de retener el yodo en la glándula tiroides, o los corticoides que también disminuyen la conversión de T4 a T3 y su liberación desde la célula folicular. Otra opción terapéutica sería someter al paciente a plasmáferesis para conseguir disminuir el nivel de hormonas tiroideas circulantes previamente al tratamiento definitivo con cirugía o yodo radiactivo.

Conclusiones

En caso de agranulocitosis secundaria a tionamidas está indicada la suspensión permanente de este tratamiento. La preparación previa a la realización de un tratamiento definitivo del hipertiroidismo pasa por la normalización del perfil tiroideo en el paciente, lo que se puede conseguir a través del efecto sinérgico de otros fármacos administrados conjuntamente o bien sometiendo al paciente a plasmáferesis.

P2/d2d3-133 Tiroides / Paratiroides **SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS**

Echeverría Arruti, K.⁽¹⁾, Díaz-Moreno Elorz, U.⁽¹⁾, Bermejo, R.⁽¹⁾, Filgueira, A.⁽²⁾, Montero, M.D.⁽¹⁾, Vidal, C.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca. ⁽²⁾ Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca. ⁽³⁾ Jefe de servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

Introducción

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel fundamental en la regulación del metabolismo, la proliferación y el crecimiento de la mayoría de los tejidos. Las acciones biológicas de las hormonas tiroideas están mediadas por receptores nucleares (receptor tiroideo TRα y TRβ), codificados por dos genes ((THRA, THRB) que regulan la expresión génica en tejidos diana. TRα1 se expresa en mayor medida en el miocardio, músculo esquelético, tracto gastrointestinal y SNC. TRα2 en la mayoría de los tejidos, pero su función no está definida. TRβ1 se expresa en riñón, hígado y cerebro. TRβ2 se ex-

presa en la cóclea y la retina. Las hormonas tiroideas se unen a los receptores TR α 1, TR α 2 y TR β 1 con la misma afinidad. La incidencia de resistencia a hormonas tiroideas mediada por TR β defectuoso es aproximadamente 1/40.000 personas; Hay descritas cientos de mutaciones heterocigotas en el gen THRB, con distinta penetrancia, por lo que existe un amplio espectro en las manifestaciones, dependiendo de la gravedad y extensión de la resistencia, de modo que puede haber hipo, híper o eutiroidismo. La herencia es autosómica dominante.

Caso clínico y evolución

Describimos una familia con mutación *missense* en heterocigosis en la variante patogénica c949G>A (pAla317Trh) en el gen TRH β . El paciente índice es un lactante de un mes de vida. El diagnóstico del primer familiar afecto fue de forma casual en la abuela materna del paciente índice, a los 46 años (TSH 5.24 T4 3.26 y T3 8.25) y talla de 151 cm. Asintomática. Tras su diagnóstico, se reveló la mutación en las siguientes dos generaciones (madre y paciente índice). La madre presenta talla de 163 cm y fenotipo característico con valores al diagnóstico de TSH 3.09, T4: 6,26pg/ml y T3 2,2ng/dL, sin precisar tratamiento durante su evolución. No refiere problemas del desarrollo. Estudios Secundarios. El paciente índice corresponde a una primera gestación de 36 + 6 semanas. Se realizó amniocentesis en la que se objetivó misma mutación que la madre. Parto eutócico, sin incidencias. Somatometría: peso: 3035g (p66), talla: 51cm (p91), perímetro cefálico: 33cm (p44) En la analítica a las 12 horas de vida (TSH:23.777mcU/mL, T3:6,08pg/mL, T4: 4,85ng/dL), se objetivaron valores compatibles con la patología descrita. Los fetos no afectados de madres afectas, sufrirían las consecuencias de la elevada concentración de hormonas tiroideas maternas, ya que al pasar estas la barrera placentaria, se unirían a los receptores fetales, produciendo taquicardia, retraso en crecimiento, y complicaciones obstétricas como aborto espontáneo, preeclampsia o parto pretérmino. Sin embargo, como en nuestro caso, fetos afectados de madres afectas, (con mutaciones en el en gen TRH β). dado que éstos presentan también una resistencia periférica la acción de las hormonas tiroideas, no presentan síntomas (al menos en periodo fetal) y la probabilidad de complicaciones obstétricas es baja.

Recomendaciones / Conclusiones

La mutación en la familia descrita se presenta con un fenotipo poco afecto y bioquímica tiroidea levemente alterada. Es importante conocer que existe esta patología y tenerla presente en recién nacidos con alteración tiroidea. En nuestro caso, la literatura descrita hasta la fecha nos hace pensar que no necesitará tratamiento con hormona tiroidea en su evolución, precisando controles clínicos regulares,

vigilando posibles signos y síntomas, como el bocio como signo clínico más frecuente y la taquicardia que podría requerir tratamiento con propranolol oral entre 0.5-2 mg/kg/día.

P2/d2d3-134 Tiroides / Paratiroides

RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO POR DEFECTOS DE SÍNTESIS DE TIROGLOBULINA

Carcavilla, A.⁽¹⁾, Pulido, E.⁽²⁾, Salamanca, L.⁽³⁾, Pernas, A.⁽²⁾, Bahillo, P.⁽⁴⁾, Barrio, R.⁽⁵⁾, González Casado, I.⁽³⁾, Moreno, J.C.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Hospital Clínico Universitario, Valladolid. ⁽⁵⁾ Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) por defectos de tiroglobulina se ha clasificado clásicamente en defectos cuantitativos y cualitativos. Los defectos cuantitativos, o defectos de síntesis de Tiroglobulina están unívocamente relacionados con mutaciones en el gen de la tiroglobulina (TG). A pesar de ser un trastorno infrecuente en población general, es una de las etiologías genéticas más frecuentes en el HC con glándula in situ. A pesar de ello se sospecha que los defectos parciales del gen no son detectados en el cribado neonatal. Los defectos cualitativos de tiroglobulina, extremadamente raros, no tiene aún base genética conocida. Objetivo Estudio de la relación fenotipo-genotipo en una cohorte de pacientes con HC por dishormonogénesis tiroidea con defectos cuantitativos y cualitativos de Tiroglobulina.

Pacientes y métodos

La cohorte incluyó pacientes candidatos seleccionados por criterio clínico (pacientes remitidos para estudio genético por sospecha de dishormonogénesis con datos clínicos aportados compatibles con un déficit de Tiroglobulina) y por criterio genotípico (variantes detectadas mediante Next Generation Sequencing (NGS) de un panel de 390 genes de diseño propio (Tiroseq_V2.2) que incluía toda la región genómica y el promotor de TG). Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y radiológicos de los pacientes y de sus familiares.

Resultados

Se identificaron 12 pacientes con datos clínicos o genotípicos compatibles con déficit de TG. En los pacientes seleccionados por criterio clínico (n=7) se describieron 3 casos de bocio fetal y 4 casos de hipotiroidismo congénito con bocio. En unos de estos pacientes se identificó un doble cambio en heterocigosis compuesta (p.Arg296Stop / p.Arg321Gln), y en el resto cambios monoalé-

licos: dos mutaciones *nonsense* en 4 pacientes (p.Arg296Stop en 3 pacientes, p.R1530Stop en otro), un cambio *missense* no descrito previamente en otro (p.Cys1245Thr) y una delección del exón 45 identificada por arrayCGH. En cuanto a los 5 pacientes seleccionados por criterio genotípico los cuadros clínicos descritos fueron: dos pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito leve con bocio no detectados en el screening neonatal (p.Arg296Stop y p.Thr1853fs); y tres pacientes con hipertirotropinemia sin bocio, (p.Ala2296Thr, p.Arg1066His, y p.Ser450fs). El cambio del último de estos pacientes fue detectado de manera incidental en el curso de un estudio del gen AIP en un paciente con macroprolactinoma.

Conclusiones

La mutación más frecuente en población española es la variante *nonsense* p.Arg296Stop. La sospecha certera de los defectos cuantitativos de Tiroglobulina es posible si se emplean todos los medios al alcance en la caracterización etiológica del hipotiroidismo con glándula in situ. Sin embargo, no todos los pacientes fueron detectados al screening neonatal y se diagnostican a posteriori, incluyendo la identificación casual, no orientada clínicamente, que permite la moderna metodología de la secuenciación masiva.

P2/d2d3-135 Gónadas

ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA AUXOLÓGICA AL TRATAMIENTO CON TRIPTORELINA EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Durá Travé, T.⁽¹⁾, Ortega Pérez, M.⁽¹⁾, Berrade Zubiri, S.⁽¹⁾, Chueca Guindulain, M.⁽¹⁾, Moreno González, P.⁽¹⁾, Malumbres Chacón, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.*

Objetivos

Exponer las experiencias adquiridas en un grupo de niñas con pubertad precoz central (PPC) tratadas con triptorelina, analizándose las características auxológicas y pruebas diagnósticas.

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo en un grupo de 60 niñas con PPC atendidas entre 2010 y 2017. Al diagnóstico se registraron datos sociodemográficos, auxológicos y hormonales, realizándose ecografía pélvica y resonancia craneal. Fueron tratadas con triptorelina, y tras su retirada fueron seguidas hasta la menarquia.

Resultados

Al iniciar el tratamiento, la edad cronológica (EC) y edad ósea (EO) eran de $7,7 \pm 0,7$ y $9,7 \pm 0,8$ años, respectivamente (media \pm DE), con una velocidad

de crecimiento de $8,3 \pm 1,6$ cm/año. La talla diana era de $161,1 \pm 5,8$ cm. El pico de LH tras estimulación era de $16,6 \pm 12,1$ UI/L. El volumen ovárico era superior a 3 cc en el 35% de los casos. La resonancia magnética craneal fue patológica en 7 casos (11,7%). Al final del tratamiento, la EC y la EO eran de $10,3 \pm 1,1$ y $11,2 \pm 0,8$ años, respectivamente, con una velocidad de crecimiento de $4,7 \pm 1,4$ cm/año. A la edad de la menarquia ($11,9 \pm 0,9$ años), la talla era de $157,5 \pm 5,7$ cm.

Conclusiones

El tratamiento de la PPC con triptorelina parece resultar beneficioso. La posibilidad de bloquear el desarrollo puberal y ralentizar la maduración ósea permiten que las pacientes alcancen su talla diana. No obstante, sería preceptiva una monitorización auxológica personalizada.

P2/d2d3-136 Gónadas

REASIGNACIÓN DE SEXO EN UN RECIÉN NACIDO CON SECUENCIA MALFORMATIVA URORECTAL

Jiménez Cabeza, S.⁽¹⁾, Martín Talavera, M.⁽¹⁾, Hernández Calvarro, A.E.⁽²⁾, Gómez Gila, A.L.⁽³⁾, García García, E.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* ⁽²⁾ *Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* ⁽³⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

Introducción

El desarrollo sexual diferente (DSD) es uno de los retos de nuestra subespecialidad. Las secuencias malformativas del septum urorectal son espectros de malformaciones que afectan en la embriogénesis a varios órganos derivados del mesodermo caudal y pueden incluir DSD.

Descripción del caso

Motivo de consulta: recién nacido de 3 días de edad, asignado como varón al nacer, que nos interconsultan por incongruencia entre el aspecto de los genitales externos, masculinoide, y los internos, femeninos normales visualizados en una laparotomía urgente realizada para colostomía y vesicostomía. Antecedentes familiares: primer hijo de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Antecedentes personales: diagnóstico prenatal de oligoamnios y secuencia malformativa que incluye alteraciones renales (riñones ectópicos pélvicos displásicos y el derecho hipoplásico), urinarias (ausencia de vejiga, uréteres atrésicos y atróficos), ginecológicas (ausencia de útero y vagina), digestivas (atresia anorrectal) y vertebrales (agenesia cóxigea con lipoma de filum terminal). Exploración genital: presenta una estructura de aspecto fálico sin uretra y otra de aspecto

escrotal hipoplásico sin gónadas palpables, ano imperforado con un apéndice fibroso y poro preanal que emite orina. Exámenes complementarios: cariotipo 46 XX, estudio gonadal femenino normal y estudio suprarrenal normal. Reasignación de sexo mujer y cambio de nombre.

Conclusiones

Los recién nacidos con secuencias malformativas uorrectales pueden presentar DSD con estructuras externas de aspecto incongruente cuya patogenia no es conocida y sin base endocrina. La asignación de sexo en estos niños no debe establecerse únicamente por el aspecto externo. Una vez más se demuestra la importancia del enfoque multidisciplinar y del trabajo en equipo en el manejo de los DSD.

P2/d2d3-137 Gónadas

DISGENESIA GONADAL XY CAUSADA POR UNA MUTACIÓN NUEVA EN EL GEN HHAT

Soler Colomer, L.⁽¹⁾, Fernández Cancio, M.⁽²⁾, Benito Sanz, S.⁽³⁾, Camats Tarruella, N.⁽²⁾, Mogas Viñals, E.⁽¹⁾, Campos Martorell, A.⁽¹⁾, Clemente León, M.⁽⁴⁾, Yeste Fernández, D.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽²⁾ Laboratorio Investigación Crecimiento y Desarrollo. Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR). CIBERER, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ INGEMM. CIBERER, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica. CIBERER, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción

Las anomalías del desarrollo gonadal representan un grupo heterogéneo de desarrollo sexual diferente (DSD). El gen *HHAT* codifica una enzima que se expresa durante el desarrollo fetal de los testes y ovarios en el momento de la diferenciación sexual, y también en la organogénesis esquelética y neuronal. A día de hoy solo hay publicado en la literatura un caso de disgenesia gonadal XY asociado a esta mutación. Presentamos el caso de una disgenesia gonadal pura probablemente causada por una mutación nueva en el gen *HHAT*.

Descripción del paciente

Niña de 13 años que consulta por hirsutismo y ausencia de desarrollo mamario. Antecedentes familiares: padres consanguíneos de origen pakistaní. Antecedentes personales: bajo peso para la edad gestacional (-2,5 DE) y a los 8 años de edad detección de clitoromegalia e hipoplasia de labios mayores y menores con niveles de testosterona total: 20 ng/dL y de 17-OH-progesterona: 0,52 ng/mL. No realizó seguimiento clínico. Exploración física: Paciente eutrófica sin anomalías dismórficas. Normotensa. Peso: 42,5 kg.

(-0,8DE), Talla: 162,8 cm. (+1DE). Edad ósea: 14 años. Aspecto musculoso con espalda ensanchada, voz masculina e hirsutismo severo. Ausencia de desarrollo mamario. Vello púbico extendido hacia la zona interna de los muslos. Genitales externos virilizados. Micropene con meato uretral en su cara ventral. Gónadas no palpables. Hipoplasia de labios mayores y presencia de introito vaginal. Cariotipo: 46 XY. Estudio hormonal: LH: 23,9 U/L, FSH: 103,5 U/L, estradiol: 25,5 pg/mL, testosterona total: 325,6 ng/mL, dihidrotestosterona: 280 pg/mL, androstendiona: 2,2 ng/mL, DHEAS: 181,48 mcg/dL, 17-hidroxiprogesterona: 1,26 ng/mL, cortisol: 22,8 mcg/dL, AMH: 0,45 ng/mL, inhibina B: 21,6 pg/mL. Ecografía pélvico-abdominal: ausencia de útero y ovarios, vagina filiforme hasta tercio inguinal con microcalcificaciones bilaterales e imágenes hipoecoicas en la izquierda. RM pélvica: confirma que dichas estructuras corresponden a testes atróficos e identifica vesículas seminales y conductos deferentes bilaterales. Marcadores tumorales: negativos. Serie esquelética: hipoplasia de falanges distales de ambos pulgares y fusión de huesos grande y ganchoso de ambos carpos. Estudio psicológico: la paciente se identifica como mujer. Vaginoscopia: vagina ciega, ausencia de cérvix y útero. Estudio genético: Secuenciación de exoma de genes relacionados con DSD mediante un panel de NGS (DSDSeqV1.0, 112 genes y 3 regiones reguladoras) en la plataforma NextSeq. El análisis bioinformático de los resultados permitió identificar una variante homocigota en el gen *HHAT* (p. Met334Lys). Los padres son portadores de esta variante. Los programas de predicción *in silico* la clasifican como variante de significado incierto y no está presente en las bases de datos de la población control. Estamos realizando estudios *in vitro* para determinar la posible patogenia de esta variante. Dictamen anatomopatológico: Tras gonadectomía laparoscópica se identificaron gónadas disgenéticas con presencia de hiperplasia de células de Leydig y de túbulos seminíferos inmaduros. Presencia de un germinoma de 5 mm. en el teste derecho, con estudio de extensión negativo. Se inicia THS con etinilestradiol, con buena evolución.

Conclusiones

Las anomalías de la expresión del gen *HATT* deben ser incluidas en el diagnóstico de los pacientes con DSD 46,XY y disgenesia gonadal. Nuestro paciente y el previamente descrito en la literatura comparten un fenotipo similar con presencia de genitales externos femeninos, ausencia de desarrollo puberal, amenorrea primaria e hipogonadismo hipergonadotropo con testes disgenéticos, aunque la condrodisplasia generalizada documentada en el primero no estuvo presente en el nuestro.

P2/d2d3-138 Gónadas**AMBIGÜEDAD GENITAL EN UN RECIÉN NACIDO POR DÉFICIT DE 17 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO III**

Narváez Echeverri, J.M.⁽¹⁾, Fernández Álvarez, P.⁽²⁾, Campos Martorell, A.⁽¹⁾, Fernández Cancio, M.⁽³⁾, Clemente Leon, M.⁽¹⁾, Yeste Fernández, D.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽²⁾ Genética clínica y molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ Genética molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción

La enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo III (17 β HSD3) cataliza la conversión de androstendiona (Δ 4) a Testosterona (T) en el testículo fetal y tiene un rol crucial en la diferenciación de la gónada masculina y en el desarrollo de los genitales internos y externos masculinos. Las mutaciones de su gen codificador (*HSD17B3*) determina un amplio espectro de anomalías que varían desde una insuficiente virilización (micropene o hipospadias) a la presencia de genitales externos prácticamente femeninos. Su prevalencia estimada es muy baja (1:147.000 RN).

Descripción del caso / Evolución

Recién nacido a término de 38 semanas, peso: 2410 g y longitud: 46.5 cm, producto de una tercera gestación de padres no consanguíneos de origen marroquí. Fenotipo facial peculiar con orejas de implantación baja y polidactilia en ambas manos. Examen genital: labios mayores escrotalizados con gónadas palpables en su interior, falo hipertrófico con uretra en base y presencia de introito vaginal. Exploraciones Complementarias: Cariotipo: 46XY. Ecografía pelviana: no se identifica útero ni ovarios, ambos testes de 1 cm de longitud en canales inguinales y ecoestructura normal. A Hormonal (Realizada al 4º día de vida): LH: 2.8 U/L (4.85-10), FSH: 2.36 U/L (1.22-5.19), Testosterona total: 0.49 ng/ml (0.29-0.37), DHT: 0.36 ng/ml (0.09-0.30), Δ 4: 0.8 ng/ml (17.7-51.7), andrógenos suprarrenales normales, AMH: 44.12 ng/ml (7.8-121.5), Inhibina B: 213 UI/L (204-427). Prueba de estímulo con β -HCG: (3 dosis consecutivas IM 1.000 UI.): LH: 37.47 U/L, FSH: 11.11 U/L, T: 1.7 ng/ml, Δ 4: 2.1 ng/ml. Cociente T/ Δ 4: 0.8. Cociente T/DHT: 1.3. Con estos resultados se efectúa estudio genético del gen candidato *HSD17B3* que muestra variante en homocigosis c.166G>A p.(Ala56Thr) previamente descrita como patogénica, de prevalencia muy baja y descrita inicialmente en el sur de Asia.

Conclusiones / Recomendaciones

La orientación diagnóstica de los RN con ambigüedad sexual con gónadas detectables por palpación o ecografía y cariotipo 46XY requiere

de la práctica de un test de estímulo con β -HCG para valorar la funcionalidad del tejido testicular a través de la síntesis de testosterona y de DHT por las células de Leydig. Un cociente T/ Δ 4 inferior a 1 tras la administración de β -HCG orienta a un déficit de 17 β HSD3. La asignación de género en estos pacientes es una decisión compleja y difícil y se debe informar que un porcentaje significativo de ellos (39-64%) adoptan un rol de género masculino en la pubertad. El riesgo de malignización gonadal en estos pacientes es elevado (28%), especialmente si los testes no son de localización escrotal. En este caso se recomienda efectuar una orquidopexia. Es preciso efectuar ecografías y determinación de marcadores bioquímicos de malignidad de forma regular y eventualmente biopsia testicular.

P2/d2d3-139 Gónadas**VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN PACIENTES CON MOSAICISMO 45,X0 / 46,XY**

Yesquen, P.⁽¹⁾, Yeste, D.⁽¹⁾, Campos, A.⁽¹⁾, Cueto, A.⁽²⁾, Royo, G.⁽³⁾, Clemente, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽²⁾ Servicio de Genética, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ Unidad de Urología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción

La disgenesia gonadal 45,X/46,XY es una aneuploidia cromosómica sexual rara que se caracteriza por mosaicismo de los cromosomas sexuales, algunas células 46XY y otras con un solo cromosoma X. La presencia de material del cromosoma Y en pacientes con disgenesia gonadal aumenta el riesgo de tumores gonadales, especialmente gonadoblastoma. La variabilidad clínica es amplia, desde síndrome de Turner-like, genitales ambiguos, hasta varones con azoospermia.

Casos clínicos

Caso 1: Paciente fenotípicamente femenina de 10 años 3 meses en estudio por talla baja, referida por cariotipo 46XY. **Antecedentes personales:** Nacida a término, PN 2080gr (-0.9DE), L 42cm (-2,13DE). Periodo neonatal normal. **Examen físico:** Peso 33,3kg (-0,51DE), Talla 126,5cm (-2,35DE). Orejas antevertidas de implantación baja, cuello corto y alado, aumento de distancia intermamilar, cubito valgo bilateral, quinto metacarpiano corto, genitales femeninos normoconfigurados, Tanner S1P1. **Exámenes complementarios:** LH 7,51 U/L, FSH 95,12 U/L, hormona antimülleriana <0,01 ng/mL, Inhibina-B <3 pg/mL, estradiol <25pg/mL. Ecografía pélvica: útero de 25mm de longitud sin línea endometrial. No se identifica ovario izquierdo y en región ovárica derecha: lesión nodular de 26,6 x 15,4 mm. RMN abdomino-pélvica: presencia de vagina y útero muy rudimentarios. No se identifican restos gona-

dales. Riñones normales. Array-CGH en sangre periférica y mucosa bucal: pérdida en mosaico del cromosoma Y, compatible con una dotación cromosómica 45,X/46,XY. Cariotipo en sangre periférica: 45X[18]/46XY[34]. Mosaicismo con una línea normal masculina y una línea con monosomía X, compatible con un Síndrome de Turner en mosaico X/XY. *Evolución:* Ante la sospecha de gonadoblastoma por imagen en ecografía pélvica, se realizó gonadectomía laparoscópica. AP: estructura epitelial tipo cordón sexual sin células germinales, ausencia de malignidad. Actualmente en tratamiento con etinilestradiol y GH. Caso 2: Paciente de 21 días remitido por cariotipo prenatal 45,X0/46,XY. *Antecedentes personales:* Nacido a término, PN 3700gr. (+1,38DE), L 44,5cm. (-2,97DE). Periodo neonatal normal. Por triple screening de alto riesgo se realizó QF-PCR en biopsia corial: dos líneas celulares, predominante X0 y minoritaria XY. Cariotipo en líquido amniótico: 45,X0 en las 57 metafases estudiadas. Ecografía prenatal: A las 35 SG se observa gónada derecha en bolsa escrotal. Ecocardiograma normal. *Examen físico:* Fenotipo normal. Genitales ambiguos masculinizados, falo de 3 cm., teste derecho de 2cc en bolsa escrotal y pliegue labio-escrotal izquierdo donde no se palpa teste, único orificio en periné con emisión de orina, no se observa introito vaginal. Resto del examen sin alteraciones. *Exámenes complementarios postnatales:* Ecografía pélvica y escrotal: útero rudimentario con imagen de doble cavidad. Se identifican los dos tercios proximales de la vagina y el tercio distal de aspecto atrésico. Teste derecho en canal inguinal. Uretra de morfología masculina. No se visualiza ovarios ni teste izquierdo. Analítica 21 días de vida: FSH 1,82 U/L, LH 5,34 U/L, androstendiona 0,2 ng/mL, testosterona 260,49 ng/mL, 17OHP 1,27 pg/mL, hormona antimülleriana >46ng/mL, inhibina-B 132 pg/mL. Cariotipo (cultivo celular): 45X[16]/46X+mar[15]. Análisis QF-PCR en muestra sin cultivar: presencia de dos líneas celulares 50% X0 y 50% XY (SRY+). *Evolución:* Actualmente tiene asignado el género femenino y continuará seguimiento interdisciplinar por Endocrinología, Urología, Genética y Psicología. Se realizará laparoscopia para búsqueda de teste izquierdo, ecografía testicular de control por teste derecho aparentemente disgenético y valorar gonadectomía.

Conclusiones

El manejo de los pacientes con mosaicismo 45,X0/46,XY depende de la presentación fenotípica, la mayor dificultad la presentan los pacientes con genitales ambiguos. Esta patología debe ser manejada por un equipo multidisciplinario.

P2/d2d3-140 Gónadas

HALLAZGOS TESTICULARES EN PACIENTE DE 2 AÑOS CON SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT

De La Cámara Moraño, C.⁽¹⁾, Prieto Bérchez, G.⁽¹⁾, López Mármol, A.B.⁽²⁾, Vázquez Rueda, F.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Córdoba.* ⁽²⁾ *Pediatría Atención Primaria, Centro de Salud Carlos Castilla del Pino - IHP Córdoba, Córdoba.* ⁽³⁾ *Cirugía Pediátrica, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Córdoba.*

Introducción

El síndrome de McCune Albright (SMA) es una entidad multisistémica caracterizada por displasia fibrosa polioestótica, manchas café con leche e hiperfunción endocrina autónoma (siendo la pubertad precoz independiente de gonadotropinas la presentación más frecuente). Está causado por una mutación activadora del gen GNAS 1 (localizado en el cromosoma 20) que codifica la proteína Gs α , encargada de la señalización celular para producción hormonal. Se trata de una mutación postcigótica, esporádica y que afecta a las células somáticas. El momento del desarrollo en el que acontece la mutación determina el número de tejidos afectados y la gravedad de la expresión. El diagnóstico suele establecerse sobre fundamentos clínicos y requiere la presencia de 2 de las 3 manifestaciones típicas. Su confirmación viene dada por el estudio genético, que no siempre demuestra la presencia de mutación.

Descripción del caso

Se presenta el caso de un niño de 2 años al que se le detecta en revisión rutinaria de salud a los 2 años de edad, una asimetría testicular con un teste derecho de 10 cc e izquierdo de 3cc junto con aumento del tamaño y grosor del pene (8 cm de longitud y 7,5 cm de grosor). A su vez presentaba aumento de percentiles de peso, talla y velocidad de crecimiento. Desde el nacimiento presenta unas máculas hiperpigmentadas café con leche de distribución metamérica en espalda y miembro superior derecho. Se inicia estudio hormonal hallándose testosterona (4.02 ng/mL) y hormona antimülleriana (22.96 ng/mL) elevadas con FSH y LH simultáneas basales por debajo del límite de detección, así como en test de estímulo tras GnRH. Se han descartado otras resistencias hormonales. En estudio ecográfico se observa una lesión heterogénea en teste derecho compatible con neoplasia de células de Leydig que se confirma en estudio anatomopatológico tras tumorrectomía con preservación del testículo. Por la presencia de pubertad precoz periférica y manchas café con leche se realiza diagnóstico clínico de Síndrome de McCune Albright. Estudio genético en pieza tumoral se detecta el cambio de significado clínico incierto c.180_185del (p.Met60_Arg61del) en el gen GNAS.

Evolución y conclusiones

En el momento actual se está realizando un seguimiento estrecho, vigilando la aparición de posibles endocrinopatías descritas en SMA (incluyendo pubertad precoz central secundaria a exposición previa a dosis altas de esteroides sexuales) así como la aparición de lesiones óseas. Recibe tratamiento con inhibidores de la aromatasa (anastrozol) y antiandrógenos (bicalutamida). En el estudio genético presenta una variante no conocida cuya alteración podría ser compatible con el cuadro descrito. Respecto a la afectación gonadal es llamativa en nuestro paciente la asociación de tumoración circunscrita de células de Leydig localizada en un testículo hipertrofiado de forma homogénea unilateralmente. Tras tumorectomía se han normalizado las cifras de testosterona para la edad. Los caracteres sexuales y la asimetría testicular permanecen como al diagnóstico.

Recomendaciones

Es importante tener un alto índice de sospecha para diagnosticar esta enfermedad, además de tener en cuenta la variabilidad fenotípica que puede presentar, para iniciar el tratamiento frente a la hiperfunción endocrina lo antes posible y que en el caso de la pubertad precoz puede repercutir negativamente en la talla final de los pacientes.

P2/d2d3-141 Gónadas

TELARQUIA: MÁS ALLÁ DE LA PUBERTAD PRECOZ

García Bermejo, A.⁽¹⁾, Puente Ubierna, L.⁽¹⁾, Ruiz García, E.⁽¹⁾, Royo Gómez, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, H.U. Infanta Elena (Valdemoro), Madrid.

Introducción

El aceite del árbol del té es un líquido incoloro que se obtiene de la destilación de las hojas y ramas frescas de *Melaleuca alternifolia*, planta originaria de Australia. Está compuesta por numerosos elementos distintos y en este hecho radica sus múltiples y atribuidas propiedades: antiséptica, antifúngica, antibiótica. Su uso es habitual en la fabricación de desodorantes, champús y jabones comerciales. Algunos de sus componentes han desarrollado toxicidades entre las que destaca la actividad estrogénica en cultivos de células in vitro.

Descripción del caso

Presentamos el caso de dos pacientes de sexo femenino derivadas desde su Centro de Salud para valoración por telarquia precoz. Edad media de aparición: 6 años y 6 meses. En ambos casos el inicio fue unilateral, que acabó evolucionando a bilateral. Niegan uso de tóxicos o medicamentos. No obstante, en ambos casos y tras anamnesis

dirigida, refieren uso profiláctico para pediculosis de champú con extracto de árbol de té en los últimos meses. En la exploración física en ambas pacientes, se objetivó telarquia bilateral, sin inicio de otros caracteres sexuales secundarios ni aceleración de crecimiento. Se descartó activación de eje hipofisario gonadal, así como adelanto de edad ósea. Ante sospecha de la actividad del árbol de té como inductor hormonal, se indicó su retirada. En revisiones sucesivas se constató desaparición de telarquia, sin progresión de otros signos puberales.

Conclusiones

El uso común de productos que contienen aceite de árbol de té por parte de las pacientes descritas y la resolución de su telarquia en los meses posteriores al cese del uso de esos productos sugiere que componentes de este producto puede tener actividad disruptiva endocrina. Estudios publicados a este respecto confirman que el aceite de árbol de té posee actividades estrogénicas y antiandrogénicas débiles que pueden contribuir a un desequilibrio en la señalización de estrógenos y andrógenos. Destacamos el uso extendido en población pediátrica de productos que actúan como disruptores hormonales. El conocimiento de dicha actividad es fundamental para actitud expectante y para evitar la realización de pruebas complementarias innecesarias.

P2/d2d3-142 Gónadas

PUBERTAD PRECOZ FAMILIAR

Cruz Rojo, J.⁽¹⁾, Lázaro Rodríguez, I.⁽¹⁾, Garzón Lorenzo, L.⁽¹⁾, Ortiz Cabrera, N.V.⁽²⁾, Soriano Guillén, L.⁽²⁾, Martínez López, M.D.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción

La causa más frecuente de pubertad precoz central es la idiopática. Sin embargo, cada vez son más los casos catalogados inicialmente como idiopáticos en los que se encuentran alteraciones genéticas (hasta el 30% de los casos según algunas series) en distintas moléculas y receptores que intervienen en el inicio de la pubertad (kisspeptina y su receptor, MKRN3 y DLK1).

Descripción de los casos

Presentamos el caso de dos hermanos estudiados y tratados por pubertad precoz central. El padre y la madre tuvieron un desarrollo puberal normal/tardío. El niño, sin antecedentes personales ni neonatales de interés, fue derivado a los 9 años por pubarquia, desarrollo genital, aparición de olor apocrino y aceleración velocidad de crecimiento de 4 meses

de evolución (talla que pasó del percentil 25 al 75). A la exploración presenta pubarquia 2-3, axilarquia 2, testes de 10-12ml y pene puberal. En la analítica basal se encuentran gonadotropinas y testosterona basales y tras estímulo con leuprorelina en rango puberal (basal: LH 2.9mIU/l, testosterona 100ng/ml; tras estímulo: LH 29,1mIU/l). La resonancia magnética de la hipófisis fue normal, así como los marcadores tumorales y el resto del estudio hormonal. La edad ósea estaba adelantada 1,5 años respecto a edad cronológica. Se inició tratamiento con análogos de GnRH (aGnRH) a los 9 años y 2 meses consiguiéndose un buen control clínico y analítico. Se mantuvo tratamiento hasta los 11 años completando la pubertad de forma normal, alcanzando una talla final acorde a la talla diana genética. Su hermana, sin antecedentes personales ni neonatales de interés, fue derivada a los 6 años y 3 meses por telarquia bilateral, pubarquia, axilarquia y aceleración de la velocidad de crecimiento. A la exploración presentaba telarquia 2, pubarquia 2, axilarquia incipiente y talla en p50. En la analítica se objetivan gonadotropinas y estradiol basales prepuberales (FSH 1.9mIU/l, LH 0.1mIU/l, Estradiol <5pg/ml) con aumento importante de LH tras estímulo con análogos GnRH (LH 20,9mIU/l). La resonancia magnética, los marcadores tumorales y el resto de estudio hormonal fue normal. La ecografía abdominal evidenció un útero y anejos de prepuberales, la edad ósea era acorde. Se inició tratamiento con aGnRH a los 6 años y 5 meses precisando acortar a 3 semanas la administración de los análogos de GnRH para conseguir un control adecuado de la pubertad. Se mantuvo el tratamiento hasta los 10 años y 4 meses de edad cronológica presentando la menarquia a los 11 años y 7 meses. Alcanzó una talla final acorde a la talla diana genética. Se secuenció mediante Sanger el gen *MKRN3* (*makorin ring finger protein 3*) localizado en el cromosoma 15q11-q13 viendo como ambos hijos y el padre son portadores de la variante en heterocigosis c.1224_1228del (p.Asn409Profs*11). Mutaciones en este gen producen pubertad precoz central tipo 2 (OMIM:615346) de herencia autosómica dominante con impronta materna. Al ser un gen sometido a impronta, si el padre hereda la alteración de su madre, no tiene por qué presentar pubertad precoz. Este cambio no ha sido descrito previamente en bases de datos ni en la literatura, pero dado que la clínica es compatible y que el gen origina una proteína truncada se ha catalogado como variante probablemente patogénica (clase 4).

Conclusiones

Debe sospecharse origen genético de la pubertad precoz central en los casos en los que haya agrupación familiar de casos de pubertad precoz, como es el caso que nos ocupa.

P2/d2d3-143 Displasias óseas

UNA NUEVA MUTACIÓN EN LA DISPLASIA ACRO-CAPITOFEMORAL

Alfaro Iznaola, C.M.⁽¹⁾, Echeverría Fernández, M.⁽¹⁾, Orós Milián, E.⁽²⁾, Montes Bentura, D.⁽³⁾, Rico Pajares, M.⁽¹⁾, Gutiérrez Álvarez, F.J.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital del Tajo, Aranjuez. ⁽³⁾ Servicio de Pediatría, Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada. ⁽⁴⁾ Department of Molecular and Cell Biology Coronavirus Laboratory, Centro Nacional de Biotecnología, PhD student.

Introducción

Las displasias esqueléticas (DE) son un conjunto de enfermedades que implican un desarrollo anómalo del sistema esquelético. Pueden diagnosticarse desde la época prenatal y todas ellas afectan al crecimiento. La displasia acrocapitofemoral (DACF) es un tipo de DE autosómica recesiva (AR) que asocia talla baja (TB), extremidades cortas, braquidactilia y tórax estrecho con desarrollo psicomotor normal. Radiográficamente, se caracteriza por epífisis en cono en manos, parte proximal del fémur, hombros, rodillas y tobillos. En los pacientes afectados se han objetivado mutaciones en el gen *Indian Hedgehog Homolog* (IHH;2q33-q35), también relacionado con la braquidactilia tipo A1(BDA1). El gen IHH es fundamental en la consolidación, crecimiento y diferenciación de los cartílagos de crecimiento de los huesos largos. Retrasa el cambio de la proliferación a la diferenciación condrocitaria a nivel del cartílago de crecimiento al liberar el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP). De este modo, mutaciones en dicho gen conllevan una diferenciación precoz de los condrocitos que implica un cierre epifisario precoz.

Descripción del caso

Neonata de 15 días remitida por huesos largos cortos en controles ecográficos durante la gestación. Cumple profilaxis con vitamina D(vitD), no especifican dosis. No antecedentes personales de interés. Abuela y tío maternos con TB y fenotipo displásico en seguimiento en otro centro. Madre también con TB y fenotipo displásico pendiente de estudio genético. Exploración física: Peso: 3.09 kg (p15, -1.04 DE). Talla: 47 cm (p2, -2.1 DE). IMC: 13.99 % (p66, 0.42 DE). P. cefálico: 35 cm (p53, 0.08 DE). Seg. superior (SS): 26.9 cm; seg. inferior (SI): 20.1 cm; SS/SI: 1.3 Braza: 46 cm. Talla sentado(TS): 31.5 cm. TS/talla: 0.67 (p69, 0.5 DE). Talla padre: 167.2 cm (p6, -1.6 DE). Talla madre:147.3 cm (pA;p.Val-298Met en exón 3 del gen *IHH*, responsable de la DACF y BDA1, que se transmite de forma autosómico dominante (AD), se considera como probablemente patológica y que no ha sido descrita previamente. Dicha mutación también se ha aislado en el

tío y en la abuela quedando pendiente el resultado en la madre. En las revisiones posteriores de la paciente impresiona de acortamiento progresivo de MMII, no constatado aún en proporciones corporales, aunque la medición de éstas no se ha logrado con buena calidad.

Conclusiones

Mutaciones en el gen *IHH* localizadas en el extremo N-terminal producen la BDA1 de herencia AD; sin embargo, la mutación de nuestra paciente y su familia está localizada en un aminoácido altamente conservado del fragmento C-terminal relacionado clínicamente, no con la BDA1, sino con la DACF. Se cree que dicha mutación afecta con alta probabilidad a la función de la proteína Indian Hedgehog y que, a diferencia del resto de mutaciones registradas en la DACF que son AR, tiene un patrón AD. Además, es importante destacar que la sospecha clínica prenatal de DE fue fundamental para el diagnóstico precoz de nuestra paciente. De este modo, los pacientes con dicha sospecha deben ser remitidos al endocrinólogo infantil para valorar la necesidad de ampliar el estudio.

P2/d2d3-144 Displasias óseas

NUEVA VARIANTE INSERCIÓN-DELECIÓN DE GDF5 ASOCIADA A BRAQUIDACTILIA TIPO C Y DISPLASIA ÓSEA MESOMÉLICA

Travieso Suárez, L.⁽¹⁾, Huidobro Fernández, B.⁽²⁾, Heath, K.E.⁽³⁾, Díaz González, F.⁽⁴⁾, Benito Sanz, S.⁽⁵⁾, Riaño Galán, I.⁽⁶⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. ⁽³⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPaz. CIBERER-ISCIII., Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁵⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). CIBERER ISCIII., Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁶⁾ Endocrinología Pediátrica. CIBERESP, Madrid., Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción

Las Displasias óseas constituyen un grupo de patologías que pueden condicionar una talla baja. En las braquidactilias, la afectación ósea suele limitarse a alteraciones en la forma, segmentación y longitud de falanges y metacarpianos/metatarsianos, asociando talla baja en algunos casos. La braquidactilia de tipo C (BDC) se produce por mutación en heterocigosis con pérdida de función del gen *GDF5*, con herencia autosómica dominante y expresividad variable.

Descripción del caso

Niño remitido al año de edad por talla baja (TB), nacido a término con antropometría neonatal normal (Peso: 3215 g, Longitud: 49 cm), y talla diana $161,6 \pm 5$ cm (-2,5 SDS). A la exploración, presentaba longitud baja (70,8 cm, -3,3 SDS) y acortamiento mesomélico de extremidades superiores. La analítica sanguínea fue normal, incluyendo niveles de IGF1 e IGFBP3. Las radiografías de muñeca realizadas durante el seguimiento mostraron un retraso de la edad ósea de 1 año, junto con signos displásicos en ambas manos: primer metacarpiano corto y anómalo (excrecencia ósea en su cara radial) y acortamiento de falanges medias del segundo, tercer y quinto dedos (con marcada clinodactilia de éste). Epífisis proximales de las falanges proximales del segundo y tercer dedos displásicas. Núcleo de osificación accesorio en la base del segundo metacarpiano, y acortamiento del cuarto y quinto. La segunda falange del dedo índice de ambas manos tiene forma de ángel, muy característica, aunque no patognomónica de la BDC. En la serie ósea se observó además un marcado arqueamiento y acortamiento de ambos radios y leve displasia de las epífisis proximales de las falanges proximales de los dedos de los pies. En los 8 años de seguimiento, el acortamiento mesomélico y la deformidad de Madelung se han hecho cada vez más patentes. El estudio molecular del gen *SHOX* (MLPA y secuenciación), fue normal. Se realizó un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas, SkeletalSeqV8, donde se halló una variante patogénica compleja en heterocigosis en el exón 1 del gen *GDF5*, de tipo inserción-delección. Se encontró la misma variante en el padre, que presentaba un fenotipo clínico-radiológico menos llamativo y talla baja (162,9 cm, -2,27 SDS).

Conclusiones

Nuestra familia presenta la tercera variante indel descrita en *GDF5*. La primera fue encontrada en homocigosis en un paciente con síndrome de Du Pan. La segunda, en heterocigosis en una familia con BDC con hipersegmentación de falanges de las manos y talla normal, por alteración del propéptido de *GDF5*. En nuestro caso, la variante se sitúa también en el propéptido, aunque el fenotipo es diferente, pues incluye talla baja, acortamiento mesomélico y deformidad de Madelung (infrecuente en la BDC), y no asocia la hipersegmentación presente en la otra variante indel. En nuestro caso, la deformidad de Madelung orientó inicialmente a una discondrosteosis de Léri-Weill, siendo claves las alteraciones óseas de las manos para enfocar el diagnóstico hacia la BDC. La escasa afectación ósea del padre en comparación con la del probando apoyan una vez más la expresividad variable que caracteriza a la BDC. En el paciente, la displasia mesomélica se ha ido acentuando durante la evolución, lo que remarca la importancia del seguimiento de los pacientes con diagnóstico inicial de talla baja disarmónica.

P2/d2d3-145 Displasias óseas**DETECCIÓN DE COLAGENOPATÍA 2 EN UN PACIENTE CON TALLA BAJA**

Barreda Bonis, A.C.⁽¹⁾, Carcavilla Urquí, A.⁽²⁾, Parrón Pajares, M.⁽³⁾, Aza Carmona, M.⁽⁴⁾, Heath, K.⁽⁴⁾, González Casado, I.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Infantil, Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ S. Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ S. Radiología Infantil, Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

Se estima que hasta un 80% de la talla se explica por factores genéticos, aún por dilucidados. Algunas series postulan que hasta en un 20% de niños con antecedente de pequeño para edad gestacional (PEG) subyacen displasias esqueléticas. Se presenta un caso con antecedente de talla baja y PEG cuyo estudio genético acabó revelando una colagenopatía tipo 2.

Descripción del caso

Varón de 2 años remitido por talla baja. Antecedente de PEG: 37 semanas: Peso 2490 g (p18,-0.94DE), Longitud 44 cm (-2.39DE), PC 33 cm (p42,-0.22DE). Bronquiolitis a los 10 meses de vida con broncospasmos posteriores. Antecedentes familiares: padre 180 cm (p65,0.4DE), sano. Madre 155 cm (p7,-1.52DE), antecedente de PEG (40 semanas, peso 2400 g (-2.36DE), longitud 42 cm (-4.71DE)), tratada con GH por disfunción neurosecretora durante un año (11 años) e inducida pubertad (menarquia 14 años). Necrosis avascular de cabeza femoral bilateral, con recambio protésico de ambas caderas a los 20 años (cadera derecha) y 33 años (cadera izquierda). Abuela materna con prótesis de cadera a los 40 años en relación a artrosis con recambio ulterior. Ambas madre y abuela materna impresionan de cuello corto. Exploración física: peso: 11.15 kg (p10, -1.34 DE), talla: 81.5 cm (-2.56 DE) (Talla diana 174 cm (p30,-0.54DE)), IMC: 16.79 kg/m² (p56, 0.17 DE). VC: 10.4 cm/año (p79, 0.82 DE). Proporcionado. Exploraciones complementarias: estudio de talla baja habitual normal con edad ósea acorde. Serie ósea (edad 6 años): cabezas femorales menores y aplanadas para la edad, acetábulo irregulares, pequeños como las palas ilíacas. Escaso desarrollo del pubis. Vértebras algo acunadas. Ante los antecedentes familiares de patología articular precoz se realiza estudio de Displasias óseas mediante panel de secuenciación masiva (NGS) con detección de una variante patogénica en la repetición de triple hélice de colágeno 2, COL2A1:c.2401G>A:

p.(Gly801Ser), descrita previamente en la literatura en una familia con displasia espondiloepifisaria. Madre y abuela materna comparten la misma variante. EVOLUCIÓN Adecuada velocidad de crecimiento con *catch-up* a los 3.6 años. Crecimiento en torno a p20 (-1DE) con cierto adelanto óseo desde los 7 años. Actualmente con edad 9.7 años, peso: 34.5 kg (p45, -0.13 DE), talla: 135.4 cm (p31, -0.51 DE), IMC: 18.82 kg/m² (p55, 0.14 DE), VC: 5.63 cm/año (p82, 0.92 DE). Tanner 1. Hiperlaxitud articular. Edad ósea 11 años, con pronóstico acorde a talla genética. Ante resultados genéticos se completa estudio con valoración por traumatología, ORL y oftalmología, precisando en esta última controles semestrales por riesgo de desprendimiento retiniano ante retina adelgazada. La madre presenta miopía.

Conclusiones

La sospecha de displasia esquelética en nuestro caso y su estudio mediante panel de NGS ha permitido el diagnóstico de una colagenopatía tipo 2. El empleo de NGS permite el diagnóstico precoz de displasias esqueléticas a edades tempranas, con clínica larvada o solapante entre diferentes entidades. Ello permite un mejor seguimiento con especial atención a morbilidades inherentes a cada tipo de displasia, en nuestro caso, el riesgo de ceguera por desprendimiento retiniano, tanto en el caso índice como en el resto de familiares afectos. RECOMENDACIONES La presencia de artrosis temprana, deformidades esqueléticas, desproporción o adelantos óseos no mediados hormonalmente nos ha de sugerir la posibilidad de displasia esquelética.

P2/d2d3-146 Displasias óseas**UTILIDAD DE LA ESTIMACIÓN DE LA EDAD ÓSEA EN DISPLASIAS ESQUELÉTICAS**

Balseiro Campoamor, M.⁽¹⁾, Manso Pérez, A.⁽¹⁾, Lacámara Ormaechea, N.⁽¹⁾, Martínez Badás, I.⁽¹⁾, Heath, K.E.⁽²⁾, Sentchordi Montané, L.⁽³⁾, Ros Pérez, P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. ⁽²⁾ INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Infanta Leonor, Madrid.

Objetivos

La estimación de la edad ósea (EO), mediante valoración de la radiografía (Rx) mano-muñeca no dominante, es una herramienta habitual en endocrinología pediátrica. No obstante, los métodos de evaluación disponibles no tienen en cuenta raza, etnia ni aceleración secular. Además, en pacientes con displasias esqueléticas, se ha descrito clásicamente una EO acorde a la edad cronológica (EC), salvo en algún subgrupo (agrecanopatías), en el que se ha descrito avance, aunque no de forma homogénea y sin precisar siempre el método utilizado. Nuestro objetivo fue analizar la utilidad y limitacio-

nes de la estimación de la EO en una muestra de pacientes con displasias esqueléticas.

Material y métodos

Revisión retrospectiva de historias clínicas y EO en 18 pacientes con displasias esqueléticas confirmadas molecularmente entre 2009-2018. La EO fue estimada por 3 endocrinólogos (método de Greulich y Pyle), sin conocer la EC. Se descartaron 5 pacientes [acondroplasia (2), osteogénesis imperfecta (2) y pseudoacondroplasia por mutación COMP (1)] por gran afectación ósea. Se incluyeron 13 pacientes (11 varones) con edad: $11,2 \pm 4,2$ años. El diagnóstico final fue: discondrosteosis de Léri-Weill por delección/mutación gen *SHOX* (n=8), braquidactilia por mutación gen *GDF5* (n=2), hipocondroplasia por mutación *FGFR3* (n=2), y displasia acromesomélica por mutación en heterocigosis compuesta *NPR2* (n=1). Analizamos la disociación entre la EO y la EC (EO-EC) así como entre los distintos grupos óseos (EO de cúbito y radio -EOCR- frente a EO de metacarpo-falángicas -EOMTCF-). Se valoró el déficit de talla (Estudio Transversal Español de crecimiento 2010) y el estadio puberal (Tanner). Los datos se expresan como media \pm DE.

Resultados

La edad inicial de valoración fue de $5,7 \pm 4,0$ años. En los pacientes con haploinsuficiencia del gen *SHOX* (grupo *SHOX*; n=8), el déficit de talla inicial fue de $-2,2 \pm 0,6$ DE y 4 de ellos recibieron tratamiento con hormona de crecimiento (rGH). En el resto de pacientes (grupo NO *SHOX*; n=5) la talla inicial fue de $-2,9 \pm 1,9$ DE. En el grupo *SHOX* se analizaron 22 EO encontrándose disociación CR-MTCF en 14/22. En 2 pacientes se observó avance de la EO (+12-35 meses), ambos varones con EC de 11 años e inicio puberal (Tanner II), sin recibir tratamiento con rGH; en el resto se evidenció retraso de la EO (-12-32 meses). En cuanto a la EOCR frente a EC, se objetivó un retraso de 12 ± 16 meses, sin encontrar diferencias entre EOMTCF y EC. De forma similar, en el grupo no tratado con rGH (n=4) la EOCR frente a EC fue de -10 ± 22 meses, pero sin diferencia entre la EOMTCF y la EC. En el grupo tratado (n=4), obviando las EO previas al inicio del tratamiento, la EOCR vs EC fue de -12 ± 14 meses, mientras que la EOMTCF frente a EC fue de -7 ± 15 meses. En el grupo NO *SHOX* (7 radiografías), la EO fue acorde o avanzada (+15-24 meses), destacando un paciente (mutación *NPR2*) con avance en la EOCR (24 meses) pero EOMTCF acorde.

Conclusiones

1) La estimación de la edad ósea en niños con displasias esqueléticas tiene una utilidad limitada, 2) existe una variabilidad del ritmo de maduración dependiendo del grupo óseo analizado y 3) son necesarios estudios más amplios que muestren el patrón de maduración ósea en estos pacientes, incluyendo en análisis de otros grupos óseos.

P2/d2d3-147 Displasias óseas

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO Y NUEVAS MUTACIONES EN COL1A1 Y COL1A2

Castro-Feijóo, L.⁽¹⁾, Pino, J.⁽²⁾, De La Torre, M.⁽³⁾, Cabanas, P.⁽⁴⁾, Pombo, M.⁽³⁾, Barreiro, J.⁽¹⁾, Loidi, L.⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. USC., Santiago de Compostela. ⁽²⁾ Servicio de Traumatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC, Santiago de Compostela. ⁽³⁾ Pediatría, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela. ⁽⁴⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría., Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. USC., Santiago de Compostela. ⁽⁵⁾ Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela.

La osteogénesis imperfecta (OI) es una displasia ósea hereditaria, rara, con un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones esqueléticas y extra-esqueléticas. Es genéticamente heterogénea y la mayoría (90%) se originan por mutaciones heterocigotas AD o bien *de novo*, en uno de los genes que codifican las cadenas peptídicas de pro-colágeno I (*COL1A1* y *COL1A2*). Existen múltiples mutaciones descritas que explican la variabilidad clínica de esta entidad y hacen que sea complicado establecer una correlación genotipo-fenotipo. El 10% de los casos restantes están constituidos por mutaciones autosómicas recesivas (AR) que tienen lugar en genes implicados en distintas etapas de la biosíntesis de colágeno, entre ellos se incluyen *LEPRE1*, *CRTAP*, *PPIB*, *BMP1*, *SERPINH1*, *SEC24D*, *CREB3L1*, *PLOD2*, *FKBP10*, *SERPINF1*, *SP7*, *WNT1*, *TMEM38B* y *IFITM5*.

Objetivos

Evaluar las características clínicas y genéticas del paciente con OI.

Pacientes y Métodos

Estudio descriptivo clínico y genético de una serie de casos diagnosticados de OI en una unidad de Endocrinología Pediátrica en la última década. Estudio genético: se estudiaron los genes *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *FKBP10*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, *SP7* mediante secuenciación NGS (SOLID 5500XL) de toda la región codificante y de las regiones intrónicas flanqueantes. Confirmación de la mutación mediante amplificación por PCR y posterior secuenciación.

Resultados

En el periodo estudiado fueron diagnosticados de OI seis pacientes (2 varones y 4 niñas). El estudio de ellos y sus respectivas familias demuestra la heterogeneidad clínica y genética característica de la

enfermedad. El caso 1 presenta un fenotipo grave con numerosas fracturas y deformidades óseas. El caso 2 es una forma leve, con sordera neurosensorial y sin fracturas. Los 4 casos restantes son formas de intensidad moderada de la enfermedad. En todos los casos se ha confirmado genéticamente el diagnóstico clínico de OI, encontrándose mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2* con herencia AD y en uno de los casos con aparición *de novo*. Se han descrito tres nuevas mutaciones asociadas a OI: c.1207G>T (p.Gly403Cys) en el exón 22 del gen *COL1A2* con herencia AD (caso 1). Una duplicación en heterocigosis de los exones 1-49 del gen *COL1A1* con aparición *de novo* (caso 5). Y, también por primera vez, en el exón 41 de *COL1A1* la mutación c.2938G>A (p. Gly980Ser) en el caso 6.

Conclusiones

Se han encontrado en todos los pacientes estudiados con fenotipo variable de OI, así como en algunos miembros de sus familias, alteraciones genéticas en alguno de los genes relacionados con esta enfermedad que confirman el diagnóstico. Tres de las mutaciones encontradas se describen por primera vez: dos en el gen *COL1A1* con fenotipos moderados de la enfermedad y otra, en *COL1A2*, en un paciente con fenotipo grave de OI. La caracterización del fenotipo y genotipo permite un mejor abordaje clínico, además de un adecuado consejo genético, en estos pacientes y sus familias.

P2/d2d3-148 Displasias óseas

TALLA BAJA Y DEFORMIDAD ESQUELÉTICA 2ª A RAQUITISMO, A PROPÓSITO DE UN CASO

Navarro Albert, A.⁽¹⁾, Del Castillo Villaescusa, C.⁽¹⁾, Pons Hernández, E.⁽¹⁾, Navarro Ruiz, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción

La talla baja es una de las causas más frecuentes de consulta en Endocrinología, constituyendo un punto común para múltiples patologías, de ahí la necesidad de una correcta valoración para una adecuada orientación diagnóstica y abordaje terapéutico. Entre una de las etiologías, aunque rara, se encuentra el raquitismo hipofosfatémico, que engloba un conjunto de síndromes genéticos caracterizados por afectación de la mineralización esquelética, hiperfosfaturia e hipofosfatemia en ausencia de deficiencia de vitamina D, destacando por su mayor frecuencia el de herencia ligada a X.

Descripción caso

Preescolar mujer de 2 años y 4 meses con deformidad importante de ambas piernas. Los padres aprecian deformidad de ambas piernas en *genu varo* y tibias varas, acentuándose de forma progresiva desde el primer año de vida, momento

en el que la niña inicia la deambulacion presentando caídas frecuentes. No antecedentes perinatales de interés. Había recibido vitamina D durante el primer año de vida. Desarrollo psicomotor normal y crecimiento normal hasta los 18 meses donde se objetiva disminución de la talla pasando de p25 a p3. AF: la madre presenta leve deformidad en varo en ambas piernas (al igual que la abuela materna y tías maternas sin presentar molestias esqueléticas ni marcha anormal) y el padre presentó enfermedad de Perthes a los 4 años. No consanguinidad. En la EF presenta peso 11,5 kg (p10), talla 83 cm (< p3) con constantes normales. Destaca importante desviación en varo de ambas piernas, rosario costal y rodetes metafisarios en ambas muñecas, rodillas y tobillos. Tono muscular normal. Escleróticas normales. No estigmas cutáneos. Resto de EF por aparatos normal. En el perfil bioquímico sérico se objetivó unos niveles de calcio y magnesio normales junto con una hipofosfatemia marcada (2,7 mg/dl) y elevación de fosfatasa alcalina (672 UI/l). Hormonas tiroideas, vitamina D y PTH normales. Función renal normal, con disminución RTP (57%) (reabsorción tubular de fósforo). Ante la sospecha de raquitismo hipofosfatémico se determinaron niveles séricos de FGF-23, con valor de 123,8 RU/ml (elevado). Se completó estudio etiológico con genética (pendiente de resultado) y se inició tratamiento con burosumab.

Evolución

En esta entidad se produce una mutación en el gen PHEX, situado en el cromosoma X, que origina una sobreexpresión y elevación de FGF23 (factor de crecimiento fibroblástico 23) que impide una reabsorción adecuada de fosfato en el túbulo renal proximal e interfiere en la hidroxilación renal de la vitamina D provocando hipofosfatemia y defecto de mineralización importante. Previo al desarrollo de estrategias terapéuticas, el tratamiento consistía en el suplemento de fosfato y formas activas de vitamina D con las diferentes limitaciones que presenta. Recientemente se ha autorizado en niños un nuevo fármaco, burosumab, Ac monoclonal recombinante IgG1 frente a FGF-23, que actúa bloqueándolo, de manera que se ha visto que produce un aumento de la reabsorción de fosfato, aumento la forma activa de la vitamina D, y en conjunto, aumento de los niveles de fosforo sérico. Nuestra paciente, subsidiaria de iniciar este tratamiento, acude cada 2 semanas para su administración, ajustándose la dosis (actualmente 1,2 mg/kg). De forma periódica se monitorizan niveles de P y RTP, y aunque es relativamente pronto, se ha objetivado un incremento en estos valores.

Conclusiones

Burosumab, tratamiento que actúa en la diana terapéutica, con resultados prometedores en el raquitismo hipofosfatémico, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados.

PÓSTERES SIN DEFENSA

41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

SP3/d2d3-149 Crecimiento**TALLA BAJA POR MUTACIÓN DEL GEN ACAN**

Álvarez Casaño, M.⁽¹⁾, Hernández García, E.⁽¹⁾, De La Cámara Moraño, C.⁽¹⁾, Ariza Jiménez, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción

El gen *ACAN* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 15, y codifica una proteína que forma parte del cartílago articular, protegiendo al hueso y a la articulación. Si se produce una mutación en dicho gen, se sintetiza una proteína anómala, lo cual lleva a que el cartílago se debilite, afectándose el crecimiento, y produciéndose una talla baja.

Es una enfermedad hereditaria, que se conoce como osteocondritis disecante familiar, y es una causa de talla baja.

Descripción del caso

Se trata de una niña de 13 años en seguimiento en la consulta de Endocrinología Infantil desde los 9.9 años, por talla baja en contexto de talla baja familiar. Antecedentes personales: Embarazo controlado y normoevolutivo. Ecografías normales. Cesárea por no progresión. Edad gestacional: 40+0 s. Peso: 2560 gr (p3, -1.93 DE). Longitud: 43.5 cm (p<1, -3.8 DE). Previamente sana. Antecedentes familiares: - Talla padre: 152.6 cm (p<1, -3.88 DE). Talla madre: 150.8 cm (p2, -2.23 DE). Talla diana: 145.2 ± 5 cm (p<1, -3.17 DE). Hermano mayor sano y de talla normal. Varios primos por línea materna con talla baja recibieron tratamiento con GH con buena respuesta. Exploración actual: 13 años y 3 meses. Peso: 47.9 kg (p35, -0.39 DE). Talla: 133.3 cm (p<1, -4.02 DE). IMC: 26.96 % (p94, 1.59 DE). Superficie Corporal: 1.33 m². Segmentos. Brazo: 133.5 cm. Talla sentado: 73.4 cm.-> ratio talla

sentado/talla: 0.551 (p71, 0.56 DE) Estadio puberal Tanner 4.

Evolución y conclusiones

En la primera visita, destaca una talla baja armónica (talla p<1, -4 DE). Se solicitan exámenes complementarios con resultados normales de análisis básicos con función renal, tiroidea, hepática, estudio hormonal del eje hipotálamo-hipofisario, IGF-1, IGFBP3 cribado de celiaquía y orina. Edad ósea acorde a su edad cronológica. Cariotipo y estudio del gen *SHOX* sin anomalías. También se realiza una resonancia magnética nuclear hipofisaria sin alteraciones. Durante el seguimiento presenta baja velocidad de crecimiento, con mejoría en estirón puberal y simultáneamente aceleración de la edad ósea. Menarquia a los 12 años. Pronóstico de talla adulta menor que talla diana (talla proyectada de 140.1 cm, método de Bayley-Pinneau (BP): 136 ± 5 cm) Comienza a acentuarse hiperlordosis lumbar y se aprecia asimetría escapular y de flancos con giba torácica izquierda en test de Adams. Desde los 12 años de edad presenta dolores óseos migratorios en cuello, espalda, y ambas rodillas. Se aprecia en telemetría: curva torácica izquierda T5-T9 17°, ápex en T7. Se solicita panel de displasia ósea hallándose una variante c.7276G (p.Glu2426*) en el gen *ACAN*, compatible con el diagnóstico de talla baja y adelanto de edad ósea con o sin osteoartritis y/o osteocondritis disecante, con patrón de herencia autosómico dominante. Se realiza una anamnesis dirigida, en la que se constata que varios tíos y sobrinos por rama paterna están en seguimiento por Traumatología por dolores óseos recurrentes e incapacitantes desde edades tempranas. Se aportarán imágenes de estudios radiológicos y del fenotipo.

Recomendaciones

Ante una talla baja familiar, debemos indagar la posible asociación con otras patologías en nuestro

paciente o alguno de los miembros de la familia, y sospechar entre otras posibilidades mutación del gen ACAN ante una talla baja familiar y aparición de osteoartritis a una edad temprana.

SP3/d2d3-150 *Crecimiento*

TALLA DISARMÓNICA POR UNA MUTACIÓN MUY POCO FRECUENTE DEL GEN SHOX. DEL FENOTIPO AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Nuevo Casals, S.⁽¹⁾, Ruiz-Cuevas García, P.⁽¹⁾, Obon Ferrer, M.⁽²⁾, Puerto Carranza, E.⁽¹⁾, López Bermejo, A.⁽¹⁾, Mayol Canals, L.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. ⁽²⁾ Adjunta responsable del Área de Genética Clínica y Consejo Genético, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. ⁽³⁾ Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

Introducción

La talla baja es una de las patologías más frecuentes en nuestras consultas. Dentro del estudio inicial es muy importante medir las proporciones corporales, ya que nos podrían indicar ciertas patologías como la alteración del gen SHOX. Presentamos el caso de una niña con fenotipo sugestivo de alteración del gen SHOX con estudio genético inicial normal.

Descripción del caso / Evolución

Niña de 11 años y 7 meses remitida a la consulta por talla baja. Antecedentes personales sin interés, nacimiento a las 40 semanas de gestación, longitud al nacer: 48cm (percentil (p14, -1,09DE)) y peso al nacer 3090gr (p31, -0,51DE). Antecedente materno de vitiligo, esclerodermia e hipotiroidismo autoinmune, tío materno con síndrome de Sjögren, sin otros antecedentes de interés. Talla diana familiar 156cm. Menarquia a los 11 años y 5 meses con talla 148cm (p39, -0,34DE), peso 56,1KG (p90, +1,39DE), talla sentada 84,3cm, con relación talla sentada/talla: 0,57 (p84, +1,02DE). Relación envergadura brazo/altura: 0,98. Discreto *cubitus valgus*. Hipertrofia muscular en extremidades inferiores. Aporta radiografía con edad ósea a los 8 años y 3 meses concordante con edad, no malformación de Madelung y analítica normal. Realizado cariotipo de sangre periférica 46 XX. Se orienta como talla disarmónica con posible alteración del gen SHOX y se solicita edad ósea de control y estudio genético. Radiografía con huesos carpianos en cuña, deformidad triangular de epífisis radial, 4º metacarpiano corto. Exploración a padre y hermano mayor con hipertrofia discreta de gemelos. Relación talla sentado/altura paterna: 51% (normal < 55%) y hermano relación talla sentado/altura: 55%. Estudio genético mediante Array no muestra alteraciones del gen SHOX. Dada exploración clínicoradiológica muy sugestiva de al-

teración de gen SHOX se decide conjuntamente con genetista ampliar estudio a análisis genético molecular mediante secuenciación que muestra en heterocigosis la variante c.487-2A>G en el intrón 3 que se puede considerar patológica y está descrita en 4 pacientes de la Universidad de Leiden asociada a enfermedad de Leri-Weill y talla baja idiopática. (SHOX-Database. www.SHOX.unihd.de/).

El estudio genético de los padres fue negativo. En el control a los 14 años de edad talla final 153cm (-1,23DE), IMC: 26,53 (+1,47DE), talla sentada: 89,3cm (+4,97 DE), Tanner 5. Hipertrofia muscular en extremidades inferiores. Durante el seguimiento no cumplió los criterios para recibir tratamiento con hormona de crecimiento.

Conclusiones / Recomendaciones

1- Ante la sospecha de alteración del gen SHOX, si el estudio mediante Array es normal, aconsejamos la realización de secuenciación del gen. 2- Es importante confirmar el diagnóstico para los casos que se pueden beneficiar de tratamiento con hormona de crecimiento y para el consejo genético. 3-El seguimiento clínico de los pacientes y una buena historia clínica donde no sólo consten los antecedentes personales, sino también los familiares con exploración auxológica, es primordial para el diagnóstico de las alteraciones del gen SHOX ya que frecuentemente el fenotipo es inespecífico en la etapa prepupal.

SP3/d2d3-151 *Crecimiento*

HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN PACIENTE CON MONOSOMÍA 18Q

Castro Corral, L.⁽¹⁾, Segovia Ortí, R.⁽²⁾, Minguez Vindell, M.⁽¹⁾, Armero Bujaldon, C.⁽²⁾, Caimari Jaume, M.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Comarcal de Inca, INCA. ⁽²⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción

Los niños con delección del cromosoma 18q, presentan anomalías en el crecimiento con una prevalencia del 64% de talla baja (talla < -2DE), 68% velocidad de crecimiento por debajo de 1DE y el 50% retraso en la maduración ósea. Los factores de crecimiento suelen estar descendidos (72% presentan déficit de IGF-1 y hasta el 83% son deficitarios de la IGF-BP3). 72% de pacientes presentan una respuesta disminuida de GH. La alteración de la función tiroidea con hipotiroidismo, es un hallazgo frecuente.

Descripción del caso / Evolución

Varón, remitido a Endocrinología Infantil a los 22 meses de vida por talla baja -2.69DE. Estanca-

miento pondero-estatural desde los 6 meses. Como antecedentes, primer hijo fruto de gestación por fecundación in vitro de padres sanos, no consanguíneos. Se detecta una ventriculomegalia unilateral en el 3º trimestre de gestación. Nacido a término con antropometría adecuada para su edad. En el screening neonatal presenta elevación TSH hasta 8,7 con descenso hasta normalización al mes de vida.

Con 9 meses de vida, se deriva a neuropediatría por hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor. Se solicita una resonancia magnética cerebral donde se detecta una hipogenesia de cuerpo calloso. Déficit de IgA, sin asociar infecciones relevantes. Talla diana de 170.5 ± 5 cm (-1.09 DE). La exploración física, Peso: 10.93 kg (p9, -1.35 DE). Talla: 80 cm ($p<1$, -2.69 DE), P. cefálico: 45 cm ($p<1$, -3.44 DE) Fenotipo peculiar. Testes en escroto de 2cc, pene normal. Estudios realizados por parte de endocrino: Serie ósea sin alteraciones relevantes, Edad ósea acorde a la cronológica. Analítica estudio inicial: IGF1: 5.85 ng/ml (valores normales para la edad 51-289), IGFBP3: 2.98 mcg/ml (valores normales para la edad 0.7-3), IgA <7 mg/dl (valores normales para la edad 50+/-24). Test de glucagón pico de GH; 14.30 ng/ml. Estudio genético, aCGH: Deleción 18q21.32- q23 de 19 Mb. A los 2 años y 3 meses de vida, se inicia tratamiento con levotiroxina por TSH 5.1 mUI/ml con normalización posterior. Respecto a la talla, no cumplía los criterios clásicos para iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. Se inicia de forma privada el tratamiento con GH los 2 años y 5 meses, con talla en -2.3 DE, en espera de la aprobación por nuestro hospital para iniciar tratamiento con hormona de crecimiento fuera de ficha técnica, que resulta aprobado. Notable mejoría del crecimiento con GH a dosis 0.035 mg/kg/día, presentando al año de inicio de tratamiento talla en -1.24 DE, lo que supone un incremento de talla de $+1.06$ DE y velocidad de crecimiento de $+2.5$ DE.

Neurológicamente se aprecia una mayor conexión con el entorno, estableciendo a los 3 años y medio contacto visual e interés por objetos y es capaz de caminar de forma autónoma. La resonancia de control no muestra cambios reseñables. Microcefalia estable, con perímetro cefálico en -2.6 DE.

Recomendaciones

Están descritos beneficios del tratamiento con GH, tanto a nivel de crecimiento estatural como neurológico, con mejoría del coeficiente intelectual no verbal y cambios cuantitativos en la resonancia cerebral en los tiempos de relajación en T1. Dada la notable mejoría de talla y aparente mejoría clínica neurológica en cuanto al grado de atención y conexión con el entorno en nuestro caso, se renueva la aprobación de tratamiento con GH.

SP3/d2d3-152 Crecimiento

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO SEGÚN EL DIAGNÓSTICO POR EL QUE SE INDICÓ

García Navas, P.⁽¹⁾, Kortabarría Elguero, M.⁽¹⁾, Ibiricu Lecumberri, A.⁽¹⁾, García Muro, C.⁽¹⁾, Ruíz Del Campo, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.*

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) está indicado en pacientes con diferentes patologías: déficit de GH, niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), síndrome de Turner, Prader-Willi y haploinsuficiencia del gen *SHOX*. La GH estimula el crecimiento de los huesos largos y su objetivo es conseguir una normalización de la talla en los pacientes que lo reciben.

Objetivos

Valorar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento según las diferentes indicaciones por las que se prescribe.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo, en el que se valoró la respuesta al tratamiento con GH en los pacientes seguidos en las Consultas de Endocrinología Infantil y que finalizaron este entre los años 2012 y 2017. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 24.0.0.

Resultados

Se incluyeron un total de 59 pacientes, 37% varones y 63% mujeres. La edad media al inicio del tratamiento fue de 10.2 ± 2.8 . Los diagnósticos por los que se indicó el tratamiento con hormona de crecimiento fueron mayoritariamente dos, déficit de GH y pequeño para la edad (PEG), ambos un 44,1%. Excepto un paciente, los demás presentaron aumento de la velocidad de crecimiento tras 6 meses de tratamiento, con una media de 3.81 cm/año superior a la previa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la ganancia de talla, comparando la talla final con la talla al inicio del tratamiento ($p=0,000$), con una ganancia de $+0,7$ desviaciones estándar (SDS). Los pacientes no lograron alcanzar su talla diana con una pérdida de talla de $-0,53$ SDS, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$). Comparando los pacientes que recibieron tratamiento por déficit de GH con los que lo hicieron por PEG, el tratamiento se inició más precozmente en los PEG, con una edad media de 9.05 ± 2.5 , mientras que en los pacientes con déficit de GH se inició a los 11.42 ± 2.2 años. En ambos grupos las SDS de talla alcanzada, respecto a las SDS de talla al inicio del tratamiento presentaron una mejora. Los pacientes con déficit de GH, tuvieron una ganancia de SDS

de talla de 0.8, mientras que los PEG lo hicieron de 0.74 SDS, encontrándose en ambos grupos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$). En ninguno de los 2 grupos se logró alcanzar la talla diana. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la talla alcanzada en los pacientes tratados por déficit de GH y los tratados por PEG. La duración media del tratamiento fue de $4,57 \pm 2,17$ años. Ningún paciente presentó complicaciones.

Conclusiones

Los pacientes que recibieron tratamiento con GH presentaron una mejora de las SDS de talla final respecto a las SDS de talla inicial, pero no lograron alcanzar su talla diana. Se obtuvieron los mismos resultados analizando a los pacientes divididos en grupos por los que se indicó el tratamiento, déficit de GH y pequeños para la edad gestacional.

P3/d2d3-153 Crecimiento

DEFORMIDAD DE MADELUNG DE APARICIÓN EN LA PUBERTAD

Belmonte Pintre, Z.⁽¹⁾, Marbán Calzón, M.⁽¹⁾, González Jimeno, A.⁽¹⁾, Jiménez-Castellanos Holgado, L.⁽¹⁾, Martín Castiblanco, D.⁽¹⁾, Resa Serrano, E.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan.*

Introducción

La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuente en pediatría, siendo la ocasionada por la deficiencia del gen *SHOX* la causa monogénica más frecuente de talla baja (2,5-15% de los casos de talla baja idiopática, TBI). *SHOX* actúa retrasando la diferenciación de los condrocitos y la fusión del cartílago de crecimiento. La función de *SHOX* depende del número de copias presentes: un aumento en el número de copias produciría talla alta; y una haploinsuficiencia daría lugar a una diferenciación prematura de condrocitos, fusión acelerada del cartílago epifisario y detención prematura del crecimiento.

Descripción del caso / Evolución

Niña de 12 años, derivada a la consulta de Endocrinología Pediátrica por deformidad de ambos antebrazos en dorso de tenedor, que apareció 4 meses antes coincidiendo con el inicio del desarrollo mamario. Antecedentes familiares: hermano de 15 años con déficit de hormona de crecimiento e hipoplasia hipofisaria en tratamiento sustitutivo con GH. Tallas normales-bajas en rama paterna y normales en rama materna. Abuela paterna con misma deformidad. Talla diana: 159,2 cm. En la exploración física destaca talla normal (145,2 cm p15), acortamiento de braza (139,2 cm), ratio envergadura/talla 0.958, ratio talla sentado/talla 0,467 (p16). Sobre-

peso, leve retrognatia, paladar ojival, acortamiento mesomélico de EESS con deformidad de Madelung, limitación en la pronosupinación de ambos antebrazos, acortamiento del 4º-5º metacarpiano, cubito valgo, angioma en pierna derecha. Tanner III-IV. Entre las pruebas complementarias destaca cariotipo 46 XX, estudio hormonal normal. Radiografía de mano: triangulación de carilla articular de cúbito, desplazamiento volar del carpo >20 cm, hundimiento del semilunar 16 mm.

SP3/d2d3-154 Crecimiento

SÍNDROME DE KLINEFELTER CON TALLA BAJA: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Morales Pérez, C.⁽¹⁾, Riego Ramos, M.J.⁽¹⁾, Santos Mata, M. ⁽¹⁾, Redondo Torres, A.I.⁽¹⁾, Macías López, F.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera.*

Introducción

El síndrome de Klinefelter (SK) es la cromosomopatía sexual más frecuente y primera causa de hipogonadismo hipergonadotropo primario en varones (1/660). La etiología es genética siendo la presentación más frecuente 47 XXY aunque existen mosaicos y variantes. Presenta expresión fenotípica variable y la función endocrinológica es normal hasta la pubertad, lo que dificulta el diagnóstico precoz. El fenotipo típico es masculino con talla alta desproporcionada, adiposidad abdominal, ginecomastia, vello escaso, y testículos pequeños. Se han descrito casos de SK con talla baja con y sin déficit de GH, y asociados a PEG, que responden a GH. Presentamos a continuación dos casos de SK asociados a talla baja (M. Bonomi, V. Rochira, D. Pasquali, G. Balercia, E. A. Jannini, A. Ferlin. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017. 40:123–134).

Descripción de casos

Caso clínico 1. Niño de 11 años en seguimiento por talla baja. Antecedentes personales: Somatometría al nacimiento normal. Nefrectomía izquierda a los 2,5 años. Hipoacusia neurosensorial izquierda. Antecedentes familiares: Talla padre 154 cm, talla madre 154 cm. Exploración: Talla 131,5 cm (- 2,23 DS); Peso 24,8 kg (SDS: - 3,7 DS), no hallazgos patológicos, estadio puberal I. Pruebas complementarias: Hemograma, Inmunoglobulinas, perfil hepático, renal, celiaco, lipídico, grasas en heces, PTH y 25 OH Vitamina D normales. Perfil tiroideo, suprarrenal, somatotropo normales (IGF 1- 165 ng/ml). Perfil gonadal: LH 0,23 mUI/ml, FSH 0,7 mUI/ml, Testosterona 19,35 ng/dl. Cariotipo 47XXY. Test de liberación de GH estimulado con glucagón: pico GH 4,09 ng/ml. Test de liberación de GH estimulado con propranolol pico 6,3 ng/ml. Se incluye por tanto en el protocolo de tratamiento con GH. Caso clínico

2. Niño de 13,7 años en seguimiento por talla baja. Antecedentes personales sin interés. Somatometría al nacimiento normal. Antecedentes familiares: Talla paterna 164 cm, talla materna 163 cm. Exploración: Talla 145.1 cm (SDS: -2,14 DS); Peso 31,7 kg (SDS: -2,09 DS), velocidad de crecimiento en último año p3. No hallazgos patológicos, pubarquia II, testes 6 cc de aspecto normal, estadio puberal II. Pruebas complementarias: Hemograma, Inmunoglobulinas, perfil hepático, renal, celíaco, lipídico, grasas en heces, PTH y 25 OH Vitamina D normales. Perfil gonadal: LH 2,5 mUI/ml, FSH 3 mUI/ml, Testosterona 2,8 ng/ml. Perfil suprarrenal, tiroideo, somatotropo normal. IGF-1 288 ng/ml. Cariotipo 47XXY /47XY mosaicismo. Test de liberación de GH estimulado con glucagón: GH pico 0,86 ng/ml. Test de liberación de GH estimulado con propranolol y ejercicio: pico 8,26 ng/ml. Comentario · A pesar de ser la cromosomopatía más frecuente y las comorbilidades que asocia, tan solo el 10% se diagnostican antes de la pubertad. · Aunque presentan talla alta por aumento de la velocidad de crecimiento, están descritos en la literatura casos de SK con talla baja, como es el caso de nuestros pacientes asociando el primero de ellos déficit de GH. · En conclusión, destacamos que la talla baja no excluye el diagnóstico de SK y destacar la necesidad de realizar cariotipo también en los niños con talla baja, para evitar el diagnóstico tardío de estos pacientes (Sanz Marcos N, Turón Viñas A, Ibáñez Toda L. Síndrome de Klinefelter de presentación atípica. *An Pediatr*. 2013; 79 (2): 112-115).

SP3/d2d3-155 Crecimiento

SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 16P11.2 PROXIMAL: UNA CAUSA DE TALLA BAJA

Gómez Díaz, D.⁽¹⁾, Molina Suárez, R.⁽¹⁾, González Díaz, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.*

Introducción

El síndrome de microdelección 16p11.2 proximal es una anomalía cromosómica caracterizada por un retraso en el desarrollo y el lenguaje, discapacidad intelectual leve, trastornos del espectro autista, rasgos dismórficos leves y predisposición a la obesidad. Además, entre las causas conocidas de talla baja susceptibles de tratamiento con hormona de crecimiento se encuentran aquellos casos de trastornos del crecimiento en pacientes pequeños para su edad gestacional sin crecimiento recuperador.

Descripción del caso

Se presenta el caso de un niño de 7 años y 7 meses en seguimiento en nuestras consultas por talla baja. Fue una adopción internacional de China con 14

meses de edad, con los siguientes antecedentes personales: Recién nacido a término (40 semanas), pequeño para la edad gestacional ($p < 1$, -2.76 DE), intervenido de labio leporino en China.

Asimismo, tras su adopción ha sido intervenido de: fisura palatina completa, polidactilia izquierda (pulgar con tres falanges y metacarpiano accesorio) y criptorquidia. Por otro lado, durante su seguimiento se detecta: retraso mental moderado (CI 58), sordera neurosensorial bilateral, microcefalia grave y talasemia minor. Antropometría: Peso 14.6 kg ($p < 1$, -2.4 DE). Talla 106.2 cm ($p < 1$, -3.71 DE). Velocidad de crecimiento 4.4 cm/año (p_6 , -1.64 DE). Perímetro cefálico 45.5 cm (-5 DE). En la exploración física destacan: microcefalia, cicatriz secundaria a intervención de fisura palatina, ptosis palpebral izquierda, orejas grandes y tono muscular disminuido a nivel global. Resto sin hallazgos de interés. Se realiza estudio hormonal (incluyendo perfil tiroideo) y despistaje de celiaquía, sin objetivarse alteraciones, manteniendo una edad ósea acorde a la edad cronológica durante su seguimiento. No se evidencian anomalías en el estudio espectroscópico ni en la resonancia magnética craneal, a excepción de la microcefalia. Se solicita estudio genético, detectándose una delección en la región 16p11.2, asociada a un componente de susceptibilidad, que podría explicar el fenotipo del caso.

Por otro lado, se detecta una duplicación en la región 2q13 de significado incierto. Dado que presenta una talla baja secundaria a CIR con crecimiento no recuperador, se inicia tratamiento con hormona de crecimiento hace 2 años, actualmente a una dosis de 0.040 mg/kg/día, obteniéndose escasa respuesta (velocidad de crecimiento de 4 cm/año). Recibe además seguimiento y tratamiento multidisciplinar (Endocrinología, Neuropediatría, Rehabilitación, Otorrinolaringología, Logopedia, Psicología).

Conclusiones

Los arrays y otras técnicas moleculares son útiles para guiar el diagnóstico de pacientes con talla baja y fenotipo dismórfico. La relación entre genotipo y fenotipo del Síndrome de microdelección 16p11.2 proximal es indeterminada.

En ocasiones se recomienda el estudio genómico de los progenitores para averiguar el origen, *de novo* o heredado, de la alteración detectada y aquellas de significado incierto, no siendo posible este estudio en nuestro paciente. Los pacientes con síndrome de microdelección 16p11.2 se benefician de seguimiento y tratamiento multidisciplinar.

SP3/d2d3-156 *Hipotálamo / Hipófisis* **PANHIPOPITUITARISMO POR MUTACIÓN EN LHX3**

Torrabías Rodas, M.⁽¹⁾, Nunes, T.F.⁽¹⁾, Viñolas, M.⁽¹⁾, Costa, A.⁽¹⁾, Sellares, E.⁽¹⁾, Campos, A.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitari de Vic, Vic.* ⁽²⁾ *Endocrinología molecular, Hospital la Paz, Madrid.*

Introducción

El panhipopituitarismo se manifiesta como déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHH) y su presentación clínica puede ser muy heterogénea en función de los déficits y puede asociar malformaciones viscerales. La etiología de esta patología incluye alteraciones de factores de transcripción que intervienen en el desarrollo de la hipófisis, y patología perinatal (hipoxia, parto traumático). El DCHH tipo 3 (OMIM 221750) está producido por mutaciones recesivas en el gen del factor de transcripción *LHX3*, factor que interviene en la formación y diferenciación de las células de la adenohipófisis, del sistema neuroendocrino y auditivo.

Descripción del caso

Niña de 1 mes que consulta por ictericia, colestasis y rechazo del alimento. Padres consanguíneos. Antecedentes perinatales: nacida a término (41.3) con peso (3765g) y talla (48 cm) adecuados para la edad gestacional, sufrimiento fetal, distrés respiratorio, hipoglucemias corregidas con suplemento endovenoso de glucosa (aporte máximo 5 mg/kg/min), hiponatremia e ictericia que requirió fototerapia 3 días. Cribaje de hipoacusia alterado que posteriormente se confirma y prueba del talón normal. En la exploración destaca ictericia, hernia umbilical, cutis marmorata, rasgos toscos, fontanela anterior muy grande, retraso ponderoestatural y cifosis dorsal. El análisis de sangre muestra hipotiroidismo central (TSH <0.010 mU/ml, T4 < 0.25 ng/dl) ampliándose el estudio de hormonas hipofisarias en hipoglucemia (45 mg/dl): FSH <0.2mU/ml, LH <0.2 mU/ml, prolactina 0.2 ng/ml, ACTH 17 pg/ml, cortisol 11.2 mcg/dl, GH <0.1 ng/ml, IGF1 <34ng/ml. Con el diagnóstico de panhipopituitarismo se realiza RMN que muestra adenohipófisis hipoplásica y normalidad de médula espinal y vertebral. Recibe tratamiento con hidrocortisona, tiroxina y GH con remisión de la sintomatología, excepto leve retraso psicomotor, sordera neurosensorial, leve retraso ponderoestatural y cifosis. Con dichos hallazgos se realiza estudio genético que muestra una mutación en el factor de transcripción *LHX3* (C.587C>A) sin sentido en homocigosis en el paciente y en heterocigosis en ambos progenitores.

Conclusiones

Según la literatura, y considerando la correlación genotipo/fenotipo, en un paciente con DCHH que asocia sordera neurosensorial y limitación de la

rotación de la columna cervical se recomienda incluir en el diagnóstico diferencial el DCHH tipo 3 y dirigir el estudio molecular a investigar mutaciones en *LHX3* como primera opción. En el caso que presentamos la afectación de la columna es dorsal en lugar de cervical, por lo que sugerimos considerar la mutación en *LHX3* ante afectación de cualquier nivel de la columna vertebral.

SP3/d2d3-157 *Hipotálamo / Hipófisis* **TUMOR SUPRASELAR Y TALLA BAJA: ¿CAUSA Y CONSECUENCIA?**

Muñoz Pérez, S.⁽¹⁾, Álvarez Gil, N.⁽¹⁾, López Andrés, N.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz, Torrejón de Ardoz.* ⁽²⁾ *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.*

Descripción del caso

Varón de 13 años y 2 meses remitido a la consulta de Endocrinología Pediátrica por disminución de la velocidad de crecimiento. No tiene antecedentes de interés. En la somatometría al nacimiento destaca una longitud en -2,42 SDS. Tiene una talla diagnóstica en -1,84 SDS. En la primera visita presenta una talla de 132 cm (-3,39 SDS), Tanner I y una edad ósea (EO) de 11 años y medio. Se le solicita una analítica donde se objetiva LH y testosterona en rango prepuberal y factores de crecimiento en rango normal para su edad. Es catalogado de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) por presentar EO retrasada e iniciar pubertad a los 14 años. Presenta mala velocidad de crecimiento el primer año de seguimiento por lo que a los 14 años y 3 meses se le realiza test de estímulo de GH resultando no patológico. Mejoría de la velocidad de crecimiento en los 3 años siguientes, aunque ejecuta estirón puberal pobre (11 cm aproximadamente en total) atribuido a su condición de recién nacido pequeño para la edad gestacional. Se da de alta de nuestra consulta a los 18 años con los diagnósticos de RCCD y talla baja. En este momento, talla: 151,6 cm (-4,06 SDS), Tanner V. Tres meses después, el paciente acude a urgencias por cefalea migrañosa de dos horas de evolución, desviación de la comisura bucal, defecto visual y alteración de la sensibilidad de extremidades izquierdas. Refiere cefalea episódica de un mes de evolución. La TC urgente no presenta alteraciones. A las 48 horas se le realiza una resonancia magnética (RM) cerebral que revela lesión expansiva extraaxial selar-supraselar compatible con craneofaringioma. Pautan tratamiento con dexametasona para disminuir el edema perilesional e interconsultan a Endocrinología. El estudio hormonal revela panhipopituitarismo (déficit de TSH, ACTH, LH, FSH y probable GH) e hiperprolactinemia probablemente por efecto tallo. Inician tratamiento sustitutivo con Levotiroxina. Se intervie-

ne en dos tiempos: resección transfenoidal parcial completándose con resección transcraneal. Como complicación de la segunda intervención aparece diabetes insípida central pautándose para ello Desmopresina. La anatomía patológica revela un tumor germinal no germinomatoso tipo tumor saco vitelino a nivel supraselar. RM postquirúrgica: resección incompleta con diseminación a nivel del tronco del encéfalo. El paciente recibe quimioterapia. A los 6 meses del diagnóstico se objetiva elevación de alfa-fetoproteína y en la RM cerebral se puede ver progresión meníngea e hidrocefalia. Al mes ingresa en medicina interna por deshidratación hiponatrémica e infección respiratoria con posterior exitus.

Discusión

Los tumores de células germinales representan el 3-4 % de los tumores cerebrales primarios en niños. Los pacientes con tumores que surgen en la región supraselar a menudo presentan deficiencias hormonales sutiles o manifiestas, y es posible que tengan pródromos prolongados que duran meses o años. ¿Es posible que nuestro paciente presentase dicha lesión orgánica durante su seguimiento en nuestra consulta y fuese el responsable de su talla baja? ¿Pudo nuestro paciente completar la pubertad a costa de la beta- hCG producida por los tumores germinales?

SP3/d2d3-158 Hipotálamo / Hipófisis PROLACTINOMA Y TALLA BAJA, ¿QUÉ, CÓMO Y CUÁNDO TRATAR?

Nuevo Casals, S.⁽¹⁾, Ruiz-Cuevas García, P.⁽¹⁾, Puerto Carranza, E.⁽¹⁾, López Bermejo, A.⁽¹⁾, Mayol Canals, L.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. ⁽²⁾ Jefe de servicio de Pediatría, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

Introducción

La talla baja es una de las patologías más comunes en la consulta de endocrinología pediátrica. En la edad pediátrica los adenomas hipofisarios son poco frecuentes. El prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente en adultos pero es muy raro en pediatría siendo más prevalente en niñas.

Presentamos un caso de talla baja con déficit de hormona de crecimiento que podría ser secundario a un prolactinoma sin hipogonadismo asociado. El uso de hormona de crecimiento es controvertido en estos pacientes ya que la talla debería mejorar tras el tratamiento del prolactinoma.

Descripción del caso / Evolución

Varón de 14^{11/12} años de edad derivado por talla baja con talla 152cm (p1,5, -2,18 DE). Peso: 47,9KG

(p13,6, -1,1DE). Velocidad de crecimiento: 2,82cm/año (p7,2, -1,46DE). Tanner 3 con volumen testicular 15 ml bilateral. Antecedentes personales y familiares sin interés, no antecedente de RCIU y talla diana familiar 168,5cm. Consta crecimiento normal hasta los 7 años con velocidad de crecimiento en percentil 50 y enlentecimiento posterior. Aporta analítica donde destaca; FSH: 2,84 mUI/mL, LH: 1,41 mUI/mL, testosterona 0,69mcg/L, TSH: 5,77mUI/L, Somatotropina: 0,05ng/mL, IGF-1: 230ng/mL, IGFBP3: 4,5mcg/mL. Edad ósea: 14 años con edad cronológica 14 años y 6 meses. Se realiza analítica sanguínea donde se objetiva prolactina: 302 mcg/L. Resto de estudio normal. Test de glucagón patológico. Se realiza RMN cerebral que muestra microadenoma de 6x 6 x 5mm que deforma levemente la mitad derecha del suelo de la silla turca. Analítica de control con prolactina 304mcg/L y ausencia de macroprolactina, TSH: 4,99mUI/L y T4L: 1ng/dL.

En colaboración con el servicio de endocrinología de adultos se decide iniciar tratamiento con cabergolina según protocolo, disminuyendo la prolactina a 7,82 ng/mL al mes del inicio del tratamiento. Dado el mal pronóstico de talla final realizamos tratamiento con hormona de crecimiento una vez normalizados los niveles de prolactina con control de RNM hipofisaria a los 6 meses de evolución.

Discusión del caso

Nuestro paciente fue derivado por talla baja. En el estudio además de un déficit de hormona de crecimiento se objetivó una hiperprolactinemia. Valores de prolactina > 200mcg/L son sugestivos de macroadenoma (tumor >1cm). La macroprolactinemia forma parte del diagnóstico diferencial.

En nuestro caso llama la atención la presentación de unos niveles tan elevados de prolactina en un varón, en presencia de un microadenoma y con alteración concomitante de hormona de crecimiento sin hipogonadismo que suele ser la primera manifestación en los prolactinomas. Dado el mal pronóstico de talla final se nos planteó la duda de la necesidad de iniciar conjuntamente el tratamiento con cabergolina y hormona de crecimiento. Hay muy poca información en la literatura sobre el tratamiento combinado.

Conclusiones

1- Los prolactinomas son tumores hipofisarios poco frecuentes, que debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la talla baja. 2- Aunque hay poca experiencia en el tratamiento concomitante con cabergolina y hormona de crecimiento se puede plantear en casos con mal pronóstico de talla final haciendo un control estricto de niveles de prolactina y RNM hipofisaria.

SP3/d2d3-159 Hipotálamo / Hipófisis SÍNDROME DE MORSIER: A PROPÓSITO DE UN CASO

Molina Suárez, R.⁽¹⁾, Gómez Díaz, D.⁽¹⁾, Galvarro Marín, J.M.⁽¹⁾, González Díaz, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.*

Introducción

La displasia septo-óptica (DSO) se caracteriza por una triada clásica (30% de los pacientes) definida por: hipoplasia del nervio óptico, anomalías de las hormonas hipofisarias y defectos de la línea media (agenesia del *septum pellucidum* y/o del cuerpo calloso). La etiología suele ser desconocida, pero se han descrito casos debidos a la influencia de factores ambientales (abuso de alcohol y drogas o maternidad temprana) y casos familiares, asociados a mutaciones en los genes: *HESX1*, *SOX2*, *SOX3* y *OTX2* (presentes en <1% de los pacientes).

Descripción del caso

Lactante de 6 meses y 15 días remitida por sospecha de DSO. Como antecedentes personales, fue una RNT (41+6 semanas), GEG (4125 gramos: p95, 1.74 DE), con diagnóstico prenatal de displasia de *septum pellucidum* y discreto engrosamiento del cuerpo calloso. Ingreso neonatal por sospecha de corioamnionitis (cultivos negativos) e hipoglucemia. Screening metabólico normal. Otoemisiones acústicas superadas. Durante su ingreso, se realiza ecografía transfontanelar, en la que se evidencia la ausencia de *septum pellucidum*, con discreta ventriculomegalia, sin otras malformaciones de la línea media (cuerpo calloso normal) ni alteraciones de la migración neuronal. Antropometría: Peso 7.3 kg (p30, -0.53 DE). Talla 64.5 cm (p17, -0.96 DE). Perímetro cefálico 43.5 cm (p57). Velocidad de crecimiento normal (p73, 0.64 DE). En la exploración física, destacan la presencia de: epicantus interno bilateral, estrabismo, nistagmo y pupilas medias, sin respuesta a reflejo luminoso. No fija ni sigue con la mirada. Resto de exploración física normal. Desarrollo psicomotor normal, aunque con limitaciones secundarias al déficit visual, por lo que se encuentra en seguimiento en Rehabilitación. En el estudio hormonal se objetiva IGF-1 <15 ng/ml (-2 DE), con IGFBP-3, perfil tiroideo y resto de hormonas dentro de parámetros normales. En la RMN craneal se comprueba la ausencia del *septum pellucidum*, así como hipoplasia de: quiasma óptico, de porciones más proximales de ambos nervios ópticos y del infundíbulo hipofisario. Se realiza valoración por parte de Oftalmología, visualizándose hipoplasia papilar bilateral, con una visión inferior a 0.1 por ambos ojos. Se solicita la secuenciación del gen *HESX1*, así como el estudio genético del gen *SOX2*, sin detectarse variantes patogénicas en la codificación de ambos genes. Por todo lo ante-

riormente descrito, el diagnóstico en esta paciente se establece porque cumple los tres rasgos de la triada clásica, recibiendo seguimiento y tratamiento multidisciplinar en el momento actual (Endocrinología, Rehabilitación, Neuropediatría, Oftalmología). No se ha objetivado aún ningún déficit hormonal con traducción clínica.

Conclusiones

Para establecer el diagnóstico de displasia septo-óptica se han de cumplir, al menos, dos de los tres rasgos de la triada clásica. El déficit hormonal más frecuente es el de GH, asociándose en menor medida con: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida. El manejo multidisciplinar es imprescindible, mejorando el pronóstico cuanto más precoz se haga el diagnóstico.

SP3/d2d3-160 Hipotálamo / Hipófisis DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS: VARIABILIDAD CLÍNICA Y EVOLUTIVA

González Gayán, L.⁽¹⁾, Ascaso Matamala, Á.M.⁽¹⁾, Trujillano Lidón, C.L.⁽¹⁾, Llorente Cereza, M.T.⁽¹⁾, Revuelta Cabello, A.⁽¹⁾, Bueno Lozano, M.G.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.*

Introducción

El hipopituitarismo engloba situaciones clínicas que cursan con deficiencia de secreción de una o varias hormonas hipofisarias. Su prevalencia es 45,5 casos por cada 100000 personas. La presentación clínica es heterogénea y varía desde cuadros graves de hipoglucemia o colestasis neonatales, hasta presentaciones tardías. Se presentan tres casos de hipopituitarismo cuyo motivo de consulta fue retraso de crecimiento progresivo desde los dos años sin antecedentes familiares de talla baja. Se discute su evolución, la importancia de la prueba de imagen y diagnóstico molecular.

Descripción del caso

Caso 1 Niña de 3,5 años, embarazo y parto sin incidencias. Peso: 2820 g (P10, -0,9 s.d.s para P50, longitud: 49 cm (P25, -0,6 s.d.s para P50). Talla diana: 156,1 cm (P10, -1,34 DE para p50). Talla: 84,6 cm (Caso 2: Niña de 6,8 años, embarazo y parto sin incidencias. Peso 3075 g (P30, -0,55 s.d.s para P50), longitud 49,5 cm (P43, -0,19 s.d.s para P50). Talla diana: 161 cm (P31 -0,50 s.d.s para P50). Talla: 101,4 cm (Caso 3 Niña de 13,2 años. Embarazo y parto normal. Peso: 3300 g (P51, +0,05 s.d.s para P50), longitud 49 cm (P32, -0,49 s.d.s para P50). Prepúber. Talla: 113 cm (PROP1. Con 14 años precisa añadir al tratamiento hidroaldosterona (5 mg/m2/día) por clínica de cansancio, cortisol basal de 2.44 pg/mL y tras estímulo con ACTH de

17,50 mcg/dL. A los 16 años inicia tratamiento de su hipogonadismo. Talla adulta: 158,7 cm.

Conclusiones

El hipopituitarismo es una entidad poco frecuente cuyo espectro fenotípico y evolutivo es variable. La prueba de imagen orienta hacia el diagnóstico genético a realizar. El estudio molecular, si es positivo, permite predecir la evolución clínica del paciente y realizar consejo genético, aunque su rentabilidad actual está en discusión.

SP3/d2d3-161 Hipotálamo / Hipófisis ESTANCAMIENTO PUBERAL COMO ÚNICO SÍNTOMA DE MACROPROLACTINOMA

Orós Milián, M.E.⁽¹⁾, Pérez Díaz, Á.J.⁽¹⁾, Garzón Lorenzo, L.⁽²⁾, Alfaro Iznola, C.⁽³⁾, Sánchez Del Pozo, J.⁽²⁾, García-Vao Bel, C.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital del Tajo, Aranjuez. ⁽²⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁽³⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles. ⁽⁴⁾ Pediatría, Hospital del Tajo, Aranjuez.

Los adenomas hipofisarios suponen < 2% de los tumores intracraneales en edad pediátrica. Dentro de éstos, los prolactinomas son los más frecuentes, superados en la primera década por los adenomas productores de ACTH. Los prolactinomas en niños presentan un comportamiento más agresivo, mayor tasa de crecimiento y extensión extraselar con respecto a la época adulta. Su diagnóstico en varones peripuberales se basa en el retraso de aparición de caracteres secundarios con niveles de prolactina (PRL) elevados que, normalmente, guardan correlación con el tamaño tumoral, siendo sugestivos de macroprolactinoma (mayor de 1 cm) niveles > 200 ng/ml. Los síntomas compresivos son frecuentes en pacientes prepuberales. La confirmación diagnóstica la obtenemos con la resonancia magnética cerebral (RMN) con contraste. El tratamiento de primera línea en ausencia de efecto masa o compromiso visual son los agonistas dopaminérgicos reservando la cirugía para casos de resistencia. Presentamos dos casos de macroprolactinoma en varones con estancamiento puberal.

Caso 1 Varón de 16 años en seguimiento por talla baja ($p < 1$; -3.1 DE). Antecedente de pequeño para edad gestacional (PEG) con crecimiento recuperador, criptorquidia intervenida y cifosis con ortesis tipo Taylor. Inicialmente no planteado tratamiento con hormona de crecimiento (GH) por mantener velocidad de crecimiento normal y perfil analítico incluido eje somatotropo normal a pesar de test de estímulo patológico. Iniciada pubertad y adrenaquia a los

13 años con progresión lenta (volumen testicular máximo 6-8 ml a los 16 años 5 meses) y niveles de gonadotropinas basales y testosterona en límite bajo, así como edad ósea retrasada 1.5-2 años (Greulich & Pyle). En relación con disminución de velocidad de crecimiento durante seguimiento, se solicita nueva analítica donde se objetiva PRL de 947.5 ng/ml (basal y 30 minutos), resto de hormonas de eje hipofisario normales salvo gonadotropinas en límite bajo. Se realiza RNM que confirma diagnóstico de macroprolactinoma: masa selar de 1.86 x 1.50 x 1.50 cm con realce heterogéneo y efecto masa en región quiasmática e hipotalámica, no invasión. No presenta cefalea o alteraciones de la visión. Se remite a Hospital de referencia donde comienza tratamiento con cabergolina en pauta creciente, dosis actual 2.25 mg/semana. Desde inicio hace 10 meses: descenso de PRL (actual 87.2 ng/ml) y de tamaño tumoral y aumento de valores de gonadotropinas y testosterona, aunque sin cambios notables en caracteres secundarios.

Caso 2 Varón de 15 años en seguimiento por obesidad (Índice de masa corporal (IMC) $p > 99$; + 4.02 DE) e hipogonadismo (testículos de 4 ml con pene hipoplásico). Antecedente de prematuridad de 34 semanas y PEG. En analítica se detecta hipogonadismo hipogonadotrofo y PRL 367.2 ng/ml (basal y 30 minutos). No cefalea ni alteraciones visuales. Se solicita RNM: lesión intraselar de 1.33 x 1.29 x 1.19 cm con captación heterogénea. No alteración de quiasma óptico. Tras 6 meses de tratamiento con cabergolina en hospital de referencia (dosis actual 3 mg/semana) presenta discreta disminución de PRL que persiste > 300 ng/ml, eje gonadal y exploración física similar.

Conclusiones

La determinación de PRL es necesaria en el estudio de hipogonadismo seguida de RNM con contraste de hipófisis en caso de elevación de la misma confirmada. - Los síntomas por compresión son poco frecuentes en edad peripuberal, tendremos que prestar atención no sólo al inicio sino a la progresión de crecimiento de los caracteres secundarios en varones.

SP3/d2d3-162 Hipotálamo / Hipófisis REACCIÓN ANAFILÁCTICA POR ANÁLOGO DE GNRH

Bonet Alcaína, M.⁽¹⁾, Ortigosa Gómez, S.⁽¹⁾, Pérez Sánchez, J.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona. ⁽²⁾ Pediatría, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell.

Introducción

La anafilaxia es la reacción alérgica más grave que puede producirse, se instaura rápidamente

(minutos u horas) tras la exposición al alérgeno y puede ser mortal. El diagnóstico es clínico, y se caracteriza por la asociación de síntomas que afectan simultáneamente a dos o más órganos. La afectación cutánea es la más frecuente, seguida por la respiratoria, abdominal, neurológica y cardiovascular. La gravedad de un episodio es impredecible y debe tratarse de forma agresiva y precoz. El tratamiento de elección es la adrenalina intramuscular. Como factor de riesgo para la aparición de reacciones graves se incluyen el asma, atopia, anafilaxia previa y la exposición al antígeno por vía parenteral. Los análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina natural (GnRH) se usan en pediatría en su forma depot como tratamiento de la pubertad precoz central (PPC) y también para su diagnóstico (test hormonal). La reacción anafiláctica se describe como efecto adverso poco frecuente, existiendo en pediatría solo 2 casos reportados en la literatura. Su aparición determina que esté contraindicado su uso y el de cualquier otro análogo de GnRH. Describimos dos casos de reacción anafiláctica tras administración de triptolerina por vía IM que motivaron la suspensión del mismo.

Descripción caso

Caso nº 1. Niña de 7 años y medio con diagnóstico de PPC en tratamiento con análogo de GnRh que presenta a los 20 minutos de la segunda dosis administrada en el ambulatorio exantema pruriginoso generalizado, inflamación conjuntival, edema de manos, pies y labios, dolor abdominal y sensación de "opresión en la garganta", que precisa de la administración de adrenalina IM y corticoides orales. En sus antecedentes consta asma en la primera infancia.

Caso nº 2. Niña de 9 años en tratamiento con hormona de crecimiento y análogo de GnRh con el objetivo de mejorar predicción de talla adulta, que presenta de forma inmediata tras la segunda dosis, administrada en su domicilio, enrojecimiento de cara y cuello, tos con sensación de ahogo, mareo y náuseas que cede a los pocos minutos sin precisar medicación. No antecedente de asma u atopia.

Conclusiones

La reacción anafiláctica frente a análogo de GnRH es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente grave. La administración de análogos de GnRh debe realizarse siempre en un centro médico y por personal capacitado para reconocer y tratar de forma inmediata una reacción anafiláctica. Es importante conocer que los niños con antecedente de alergia, asma mal controlado o episodios previos de anafilaxia, presentan mayor riesgo de una reacción anafiláctica frente a los análogos de GnRH.

SP3/d2d3-163 Hipotálamo / Hipófisis

CASO CLÍNICO CRANEOFARINGIOMA EVOLUCIÓN COMPLETA HASTA TALLA FINAL

Naranjo González, C.⁽¹⁾, Alkadi Fernández, K.⁽¹⁾, Pérez Gómez, L.⁽¹⁾, Gutiérrez Buendía, D.⁽¹⁾, Bertholt Zuber, M.L.⁽¹⁾, Freijo Martín, C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción

Los craneofaringiomas son tumores infrecuentes, localizados en silla turca o paraselares. Producen síntomas neurológicos, visuales o por afectación del eje hipotálamo-hipofisario, con importante morbilidad, a pesar de su histología benigna.

Caso clínico

Varón remitido con 10,88 años de edad para valoración de crecimiento. Talla p50 desde el nacimiento y hasta los 3 años de edad. Posteriormente, presenta estancamiento ponderal. Antecedentes personales: Sin interés. No PEG. Talla genética 171,02 cm. Exploración 1ª visita: Talla 137,3 cm (-1,03 SDS). Fenotipo normal. Pene 6x2 cm. Testes 6 ml. Edad ósea (EO) 10,75 años, pronóstico talla final (PTF) 171,60 cm. Evolución: Acude a control clínico, donde se observa caída progresiva del percentil de talla. Edad cronológica (EC) 13,6 años: Peso 40,1 kg, talla 147,1 cm (-1,77 SDS), Velocidad Crecimiento 3,09 cm/año, Tanner G2, P2, testes 8-10 ml. Se estudia secreción de hormona de crecimiento (GH) (con talla -1.81 SDS): Test insulina-hipoglucemia con pico GH 3,18 ng/ml, IGF1 226 ng/ml, gonadotropinas hipofisarias y TSH normales. Test glucagón con pico GH 2,86 ng/ml. Se realiza RMN cerebral donde se observa lesión quística supraselar, que desplaza tallo hipofisario, con captación de contraste en anillo, que sugiere craneofaringioma. EC 13,96 años: Se realiza resección subtotal del tumor. Postoperatorio inmediato: diuresis muy abundante. Analítica: Natremia 160 mEq/L, ACTH <5 pg/ml (<50); T4_L 0,71 ng/dL (VN 0,77-1,76); TSH 0,06 mIU/L (VN 0,35-5,5); Cortisol 3 µg/dL (VN 4,3-22,4); LH <0,1 mUI/ml (VN 1,5-20,3); FSH 0,5 mUI/ml (VN 1,4-18,1); testosterona 0,05 ng/ml (VN 2,41-8,27); PRL 12,0 ng/ml (VN 2,10-17,7). Inicia tratamiento con desmopresina 120 mcg/día, levotiroxina 50 mcg/día e hidrocortisona 10 mg/día. EC 14,86 años: EO 13,5 años con PTF 169,68 cm. Exploración: Pene G2, testes 8 ml, gran complejo que limita su vida. Inicia testosterona 50 mg/4 semanas, con escasa respuesta. EC 15,27 años: Talla -2,27 SDS, RMN control sin cambios. EC 15,54 años: Talla 154,4 cm (-2,43 SDS), EO 13,75 años con PTF 168,90 cm. Inicia tratamiento con somatotropina 0,025 mg/kg/día. Mal cumplimiento, por rechazo de las inyecciones. EC 19,1 años: transición a adultos, Talla 170,6 cm (0,89 SDS), Testes 8-10ml, P2-3. Tratamiento: levotiroxina 150 mcg/día, hidrocortisona

15 mg/día, desmopresina 120 mcg/día, testosterona 250 mg/4 semanas y GH 0,024 mg/kg/día.

Conclusión

La RMN cerebral es obligada cuando ambos picos de secreción de GH en las pruebas de estímulo son muy bajos. El incumplimiento terapéutico en tratamientos prolongados, puede contribuir a resultados no satisfactorios, por lo que la adherencia es un factor clave a reforzar en la práctica clínica diaria.

SP3/d2d3-164 Hipotálamo / Hipófisis AGENESIA DE CUERPO CALLOSO E HIPOPITUITARISMO

Álvarez Gil, N.⁽¹⁾, Muñoz Pérez, S.⁽¹⁾, López Andrés, N.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz.* ⁽²⁾ *Pediatría, Hospital universitario de Guadalajara, Guadalajara.*

Introducción

El hipopituitarismo congénito se define como el déficit aislado o combinado de los diferentes ejes hormonales hipotálamo hipofisario. La clínica puede ser muy heterogénea, desde cuadros graves de hipoglicemia o colestasis neonatales, hasta presentaciones tardías con retardo puberal, hipogonadismo hipogonadotropo, impotencia o infertilidad. En ocasiones, estos déficits hormonales pueden ir asociados a defectos estructurales del cerebro y de la línea media como la agenesia del cuerpo calloso.

Descripción del caso

Se presenta el caso de una niña de 8 años y 8 meses derivada desde neurología donde era seguida por agenesia de cuerpo calloso, por T4 libre baja y TSH normal. No refería polidipsia ni poliuria ni nicturia. Adecuada ingesta. No astenia. Estreñimiento. No presentaba intolerancia al frío ni aumento de peso ni piel seca. Adecuada velocidad de crecimiento. Ritmo de sueño normal. Como antecedentes personales, nacida de embarazo controlado de curso normal. Parto a término, con fórceps. PRN: 3,200 g. No REA. En período neonatal fue ingresada durante 4 días por hipoglucemias. Screening endocrinometabólico negativo. Desarrollo psicomotor normal. Como antecedentes familiares, la madre medía 170 cm con menarquia a los 12 años y el padre medía 192 cm. Ambos sanos y no consanguíneos. En la exploración física se objetivó peso: 24.8 kg (-0.97 DE). Talla: 125 cm (-1.26 DE). IMC: 15.87 % (p25, -0.68 DE). Talla diana: 174.5 ± 5 cm (1.74 DE). Tensión arterial y frecuencia cardíaca normal. Fenotipo sin alteraciones. Tiroides no palpable no bocio. Tanner I. Se extrajo analítica con hormonas

hipofisarias FSH <0.3 LH <0.1 (prepuberales), Prolactina 32.8, GH 0.27, IGFBP-3 suero 2.06, IGF-I <25, Cortisol 6.8, ACTH 21.3, TSH 3.589, T4 libre 0.6. Se diagnosticó de hipotiroidismo central y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina 37,5 mcg al día con ajustes posteriores de dosis según valores de T4 libre. EVOLUCIÓN A los 10 años y 7 meses se objetivó descenso de velocidad de crecimiento (-3.58 DE) con edad ósea 8 años y 10 meses. Se realizó test de estímulo de hormona de crecimiento con clonidina con pico máximo de 0,24. Persistiendo velocidad de crecimiento baja, se realizó segundo test de estímulo con propanolol ejercicio también patológico, diagnosticándose de déficit de hormona de crecimiento y empezó tratamiento con hormona de crecimiento a los 12 años. A los 13 años con edad ósea de 12 años, no presentaba ningún signo puberal, por lo que se realizó control analítico con hormonas hipofisarias basales: función tiroidea normosustituida, Prolactina: 18,9 IGF1: 136 IGFBP3: 4,34 iones, osmolaridad plasma y orina normales. ACTH: 13,1 cortisol: 1,2 y se realizó test de LHRH con pico de LH menor de 0,1. Diagnosticándose de insuficiencia suprarrenal secundaria e hipogonadismo hipogonadotropo. Inició tratamiento con hidrocortisona (8 mg/m²) y a los 6 meses se comenzó con la inducción de la pubertad con parches de estrógenos con buena evolución.

Conclusiones

Las anomalías anatómicas y los déficits hormonales se correlacionan con la ontogenia del desarrollo hipofisario. El caso descrito podría deberse a una mutación en alguno de los múltiples factores de transcripción que intervienen en el desarrollo de la hipófisis y la línea media. Es importante, la coordinación entre los servicios de neurología y endocrinología para el seguimiento clínico de estos pacientes teniendo en cuenta que los déficits hormonales pueden aparecer gradualmente y por tanto, el requerimiento de nuevos tratamientos sustitutivos.

SP3/d2d3-165 Hipotálamo / Hipófisis MACROPROLACTINOMA COMO CAUSA DE RETRASO PUBERAL

Puente Ubierna, L.⁽¹⁾, Ruiz García, E.⁽¹⁾, García Bermejo, A.⁽¹⁾, Royo Gómez, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Infanta Elena, Valdemoro.*

Introducción

Los adenomas hipofisarios son una patología infrecuente en edad pediátrica, suponen <4% de los tumores intracraneales, con una incidencia anual, que se estima entre 0,1-4,1/100000 niños. De todos ellos, el prolactinoma es el más frecuente

en la edad pediátrica, sobre todo en las segunda década de la vida, ya que supone hasta el 50% de estos tumores. Debe sospecharse ante un paciente con retraso puberal, galactorrea, o deceleración de velocidad de crecimiento por hipogonadismo hipogonadotropo secundario a hipersecreción de prolactina.

Descripción del caso

Paciente de 15 años y 6 meses, con antecedentes de epigastralgia y cefalea recurrente, que es derivado a la consulta por su pediatra, para valoración de retraso puberal. Talla en p 75 desde nacimiento, con estancamiento a partir de los 11 años, hasta p 10 actual. Pubarquia y axilarquia a los 12 años y 13 años respectivamente, sin asociar crecimiento testicular. Refieren episodio previo autolimitado de galactorrea. A la exploración se objetiva Tanner G1 P3, con testes de 3cc. Se realiza edad ósea acorde a edad cronológica. Se realiza estudio analítico donde destaca FSH 2.32 mUI/ml, LH < 0.07 mUI/ml, testosterona 0.28, PRL 776.38 ng/mL.

Ante dicho resultado se solicita RM craneal que objetiva tumoración hipofisaria de 18x21x21mm, desplazando quiasma óptico, compatible con macroadenoma quístico. Resto de ejes hormonales con normalidad. Ante los hallazgos mencionados se inicia tratamiento con cabergolina a 0.5mg/semanales, objetivando normalización de los niveles de prolactina y disminución significativa del adenoma >50% tras un mes de tratamiento. Tras 5 meses de tratamiento, el paciente mantiene la misma dosis de fármaco con buena tolerancia, objetivando disminución de los niveles de Prolactina a 0.6 ng/ml y aumento de la LH a 0.9 mUI/ml. Clínicamente, presenta un Tanner G2P3 4cc/3cc.

Conclusiones

Describimos este caso clínico, por la infrecuente asociación de macroprolactinoma como etiología de retraso puberal en varones. Precisa de una alta sospecha clínica para su diagnóstico. El tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos, siendo la cabergolina el más utilizado. La cirugía se reserva principalmente para pacientes con mala respuesta al tratamiento médico, efectos secundarios importantes o síntomas compresivos graves.

SP3/d2d3-166 Hipotálamo / Hipófisis

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: LA EDAD ES IMPORTANTE

Puerto-Carranza, E.⁽¹⁾, Nuevo Casals, S.⁽¹⁾, Ruiz-Cuevas García, P.⁽¹⁾, Mayol Canals, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.*

Introducción

La pubertad precoz es de origen central (PPC) en el 98% de los casos. La mayoría son idiopáticas, sobre todo en niñas (80-90%). La PPC secundaria a lesiones del sistema nervioso central (SNC) es más frecuente a edades tempranas y en el sexo masculino (40-75%). El hamartoma hipotalámico es la lesión del SNC que con mayor frecuencia causa pubertad precoz en ambos sexos. Los pacientes pueden estar asintomáticos, presentar clínica endocrinológica como PPC o neurológica como epilepsia o crisis gelásticas. Se describe el caso de una paciente con signos de pubertad precoz a la edad de 4 años.

Descripción del caso / Evolución

Niña de 4 años y 5 meses, sin antecedentes de interés, que acude por telarquia bilateral intermitente de aparición hace 6 meses. A la exploración física destaca S2-3 bilateral, P1A1, con el resto de exploración normal. Peso: 18,2 kg (+0,09SD), talla: 109,2 cm (+0,73SD) y velocidad de crecimiento: 10,5 cm/a (+3,25SD). Las hormonas basales tienen valores prepuberales, la ecografía pélvica es normal para la edad y la edad ósea evidencia un adelanto de 2 años. Ante dichos hallazgos, se sospecha pubertad precoz, que se confirma con un pico de LH 12,6 mUI/ml a las 3 horas en el test de leuprolide. Se solicita RMN de hipófisis que es compatible con hamartoma del tuber cinereum. La paciente no presenta otra clínica asociada al hamartoma por lo que se decide tratamiento conservador con análogos de GnRH y seguimiento mediante RMN semestral. A los 6 meses se objetiva regresión del botón mamario y estabilidad en la resonancia magnética.

Conclusiones

La PPC suele ser idiopática en la mayoría de las niñas, no obstante, una edad de aparición temprana y la rápida progresión clínica, nos tienen que hacer sospechar la presencia de lesiones en el SNC. Los análogos de la GnRH son la primera línea de tratamiento del hamartoma, reservando la intervención quirúrgica para aquellos casos con clínica por compresión o convulsiones que no responden a tratamiento médico.

SP3/d2d3-167 Hipotálamo / Hipófisis

¿QUÉ PUEDE ESCONDER UNA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL?

Navarro Albert, A.⁽¹⁾, Del Castillo Villaescusa, C.⁽¹⁾, Navarro Ruiz, A.⁽¹⁾, Pons Hernández, E.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Hospital Dr. Peset Valencia, Hospital Dr. Peset, Valencia.*

Introducción

La pubertad precoz consiste en la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños y

constituye un motivo frecuente de derivación a la consulta de endocrinología. Según el origen de la misma la podemos clasificar en central, periférica y mixta siendo la de origen central la más frecuente. Predomina en el sexo femenino, y pese a que la etiología más frecuente es la idiopática, cuando afecta a los varones existe mayor riesgo de que sea secundaria a patología orgánica, siendo de interés la realización precoz de una RMN cerebral para descartarlo.

Descripción del caso

Escolar varón de 7+ 6 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude remitido por su pediatra a consultas de endocrinología por pubertad precoz. Los padres refieren aparición de vello púbico a los 7 años y aumento progresivo del tamaño testicular desde entonces sin asociar axilarquia ni olor corporal. Refieren cefalea leve muy puntual sin signos de alarma. No refieren cambios comportamentales, hiperfagia, vómitos, disminución de agudeza visual, ingesta de fármacos. No clínica de poliuria-polidipsia. A la EF presenta peso 47 kg (p97), talla 151 cm (p97) TA:124/68 mmHg FC: 100 lpm Mínimo acné y vello axilar. Vello púbico abundante, ambos testes de 10 y 8 cc y pene aumentado en grosor y longitud (III), estadio de Tanner 3-4. No manchas café con leche ni estigmas cutáneos. Abdomen blando y depresible sin masas ni megalias, resto EF por aparatos normal. Exploración neurológica normal. Ante sospecha de pubertad precoz se realiza analítica sanguínea (hemograma normal, TSH2,93; FSH0,9; LH 1,8; progesterona 0,2, 17-hidroxiprogesterona 1,27 ; testosterona total 4; dehidroepiandrosterona-sulfato 231, prolactina 14, GH 0,29, IGF-I 470. Se realiza EO mano izquierda que corresponde a 13 años y se completa estudio con ecografía abdominal (normal) y RM cerebral en la que se objetiva una tumoración hipotalámica derecha de unos 10x 10 mm que por las características radiológicas sugiere el diagnóstico de astrocitoma pilocítico. Control oftalmológico normal. Se remite a Hospital de referencia para valoración, estudio y tratamiento y se inicia tratamiento con análogo de GnRh. EVOLUCIÓN En hospital de referencia se inicia tratamiento con análogo de GnRh (decapeptyl). Se comenta el caso con neurocirugía quienes ante las características de la lesión y ausencia de efecto masa deciden actitud expectante respecto a intervención quirúrgica y seguimiento multidisciplinar. Por parte de oncología, ante sospecha de astrocitoma pilocítico de bajo grado, deciden no iniciar tratamiento quimioterápico con seguimiento clínico/radiológico. Se realizan controles periódicos en los que se vigila el desarrollo puberal y la velocidad de crecimiento, así como controles analíticos en los que se objetiva la supresión del eje hipofisario-gonadal, ajustando periódicamente la dosis de decapeptyl que

se mantiene hasta la actualidad. En los sucesivos controles radiológicos la lesión permanece estable y el paciente asintomático.

Conclusiones

Importancia de investigar en el contexto de una pubertad precoz central, sobre todo en niños, la existencia de patología tumoral. Bibliografía: L. Soriano-Guillén y J. Argente. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(5): 336.e1-336.e13. - Harrington MR et al. Definition, etiology and evaluation of precocious puberty. *Up to date*, Dec 2016.

SP3/d2d3-168 Diabetes

RELACIÓN VACUNACIÓN DE LA TBG E INCIDENCIA DE DM TIPO 1A EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Sarasua Miranda, A.⁽¹⁾, Díez López, I.⁽¹⁾, Lorente Blazquez, I.⁽¹⁾, San Juan, M.⁽¹⁾, Sola, C.⁽²⁾, Ogueta Lana, M.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, HU Araba, Vitoria. ⁽²⁾ Salud, Euskal Jaurlaritza - Gobierno Vasco, Vitoria. ⁽³⁾ Kalitatego eta Informazio Sistemetako Zuzendariordetza, Euskal Jaurlaritza - Gobierno Vasco, Vitoria.

La vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin), utilizada contra la tuberculosis puede ser la respuesta para miles de pacientes con diabetes tipo 1. Un estudio publicado recientemente por *Vaccines* explica que este medicamento podría controlar la enfermedad (D. Faustman) ya que la reactividad de BCG ayudaría a eliminar células T con actividad contra los islotes pancreáticos. La BCG es una vacuna que cuesta alrededor de US\$1 y tiene más de 75 años en el mercado. Se prepara a partir de la bacteria *Mycobacterium bovis*, que causa la tuberculosis en el ganado vacuno y está relacionada con la cepa humana, el *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque parece que podría tener un efecto sobre la población que ya hubiera debutado, existen dudas de cómo se modifica la incidencia de diabetes en población vacunada vs no. Euskadi fue la última CCAA donde se retira en el siglo XXI la BCG del calendario ordinario oficial. La tasa de cobertura era del 98%. En otras regiones de España se retiró hace más de 35 años. La incidencia de DM tipo1a en Euskadi ha sido una de las más bajas publicadas en nuestro país DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.12.010 (S. Conde) 11.6 casos/105 junto a CCAA con una mayor prevalencia histórica de TBC como Asturias vs a más de 22/105 casos en CCAA como ambas Castillas, Canarias...etc donde se retiró la BCG hace decenios. Actualmente y como en otras CCAA se sigue poniendo en grupos seleccionados de riesgo (contactos, niños inmigrados).

Pacientes y métodos

Estudio incidencia pacientes < 15 años con Diabetes Mellitus tipo 1 desde Enero del 2012 hasta la actualidad en los diferentes Unidades asistenciales de la región - OSI. Estudio longitudinal variables epidemiológicas utilizando datos de agencia Gobierno Vasco, Departamento de salud y EUSTAT. Estudio T-student para medias de muestras apareadas, p:0.05 SPSS 19.0.

Resultados

Desde la retirada de la BCG se han diagnosticado 359 casos nuevos de DM tipo1a en < 15 años. La distribución por origen-comarca es la de tabla. A considerar que el EQUIPO de OSI CRUCES es el que lleva la mayor parte de los pacientes de su entorno, aunque el origen domiciliario de los niños no sea específicamente su comarca sanitaria-OSI La incidencia calculada a raíz de estos datos, con una media poblacional infantil a lo largo del periodo del estudio de 284.011 menores en Euskadi es de 12.63 casos por 10⁵ (diferencias no significativas de 0.62 con IC al95%). Si se valora la población menor de 6 años, sin cobertura ya universal de las regiones que se dispone este dato la incidencia sube a 13.42 casos por 10⁵ (diferencias no significativas de 0.08 con IC al95%).

Conclusiones

Asumimos que este estudio puede plantear algunas deficiencias: escaso tamaño muestral, la limitación de los años de seguimiento. Demuestra que, aunque se haya dejado de vacunar y existe un pequeño repunte, no significativo a nivel estadístico, no podemos atribuir, al menos de momento, un efecto deletéreo negativo o positivo en la incidencia de casos de Dm tipo1a al hecho de haber dejado de ser la cobertura de BCG universal para nuestra población infantil.

SP3/d2d3-169 Diabetes MÁS QUE UNA MODY 5

Valls, A.⁽¹⁾, Real, N.⁽¹⁾, Blanco, I.⁽²⁾, Bel, J.⁽¹⁾, Murillo, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁽²⁾ Servicio de Genética clínica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción

La diabetes MODY (maturity-onset diabetes of the young) es un tipo de diabetes monogénica que se presenta habitualmente durante la adolescencia y en adultos jóvenes. Caracterizada por mutaciones en genes implicados en el desarrollo y la función de la célula beta pancreática y con herencia autosómica dominante, aunque puede haber mutaciones *de novo*. La prevalencia de MODY es baja (1 al 4% de los casos de diabetes en pedia-

tría), siendo las formas más frecuentes la MODY 3 (58%) y la MODY 2 (22%). La MODY 5 es un subgrupo raro (2-6% de todas las MODY) y se caracteriza por la mutación del factor de transcripción HNF1B (*hepatocytic nuclear factor homeobox β*). Mutaciones en este gen dan lugar a una afectación mutisistémica, siendo las manifestaciones más frecuentes las anomalías renales y genitourinarias además de la diabetes monogénica. A pesar de que la MODY 5 está bien definida clínicamente, la asociación con el síndrome de delección del 17q12 es poco conocida.

Descripción del caso / Evolución

Adolescente mujer de 16 años visitada en urgencias por detección de hiperglucemia (glucosa 318mg/dL) en analítica de rutina. Refiere polifagia, polidipsia y poliuria discretas de 2 meses. Antecedentes de retraso global del desarrollo leve, alteración de la conducta y déficit de atención tratados con risperidona y metilfenidato. No antecedentes familiares de relevancia. En la exploración presenta peso y talla normales para la edad (IMC 22.27), exploración normal excepto fenotipo peculiar con frente ancha y fisuras palpebrales pequeñas. Se realiza analítica que confirma hiperglucemia (glucosa 452mg/dL), sin cetosis y se inicia insulino terapia pauta basal/bolus. Presenta hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 16,2%, anticuerpos (GAD e IA2) negativos y test de reserva pancreática con péptido c basal 0.5ng/mL y estimulado 1,5 ng/mL mostrando buena reserva insulínica. Los requerimientos de insulina disminuyen progresivamente de 0.6 a 0.2UI/kg/día durante los siguientes 18 meses, con hipoglucemias frecuentes y disminución de la HbA1c hasta 5.7% pudiendo suspender la insulina. Ante sospecha de diabetes monogénica, se solicita estudio que muestra una delección completa del gen HNF1B en heterocigosis, confirmando una MODY 5. Se amplía estudio con ecografía y TAC abdominales que muestran un riñón único sin otras anomalías en órganos abdominales ni pélvicos. Las analíticas muestran función renal, hepática y pancreática exocrina sin alteraciones. Ante los hallazgos fenotípicos y el retraso del desarrollo se amplía estudio genético confirmándose una delección en el 17q12 con pérdida de 1,5Mb. Actualmente sigue tratamiento con sulfonilurea (dosis máxima 120mg/d) con aceptable control glucémico.

Conclusiones y Recomendaciones

El síndrome de delección 17q12 es una enfermedad rara con afectación mutisistémica y gran variabilidad en expresión y penetrancia. Se caracteriza por diabetes MODY 5, anomalías estructurales o funcionales renales y genitourinarias, atrofia pancreática, alteraciones hepáticas y trastornos del neurodesarrollo y neuropsiquiátricos. La diabetes monogénica es poco común en pediatría y muchas

veces infradiagnosticada o mal diagnosticada como DM1 o DM2. El diagnóstico de MODY debe ser sospechado en pacientes con historia familiar de diabetes y que no cumplen las características de DM1 o DM2. En el caso de diagnóstico de MODY 5 se debería tener en cuenta otras alteraciones sistémicas, especialmente si se engloba dentro del todo.

SP3/d2d3-170 *Diabetes*

TRANSICIÓN DESDE LA UNIDAD DE DIABETES INFANTIL A LA DE ADULTOS EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. PROGRAMA DE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA. TALLERES DE RECICLAJE

Itza Martín, N.⁽¹⁾, González Pérez De Villar, N.⁽²⁾, Estepa Fernández, M.V.⁽³⁾, Gómez Fuster, T.⁽³⁾, Herranz De La Morena, L.⁽²⁾, González Casado, I.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ Endocrinología, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Diabetes Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁴⁾ Jefe de Servicio Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

El paso de los pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) a Unidades de Adultos tiene lugar durante la adolescencia, período caracterizado por cambios tanto psicológicos como fisiológicos en el que se incrementa el riesgo de complicaciones crónicas. El periodo de transición persigue conseguir la capacitación adecuada para el cambio de la dependencia a la autonomía y las responsabilidades de la vida adulta. Para facilitar este paso, es recomendable que el equipo terapéutico que trata a pacientes adolescentes con DM1 aborde de forma específica las peculiaridades inherentes a esta etapa, tanto desde el punto de vista familiar y psicosocial como médico. Objetivo: Describir la puesta en marcha de un programa de Transición estructurado y progresivo de pacientes con DM1 desde la consulta de Endocrinología Pediátrica a la Unidad de Diabetes del Adulto llevado a cabo durante el año 2018 en un Hospital Terciario.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo. Revisión de los pacientes transferidos desde la consulta de Endocrinología Infantil a la unidad de Adultos durante el año 2018 tras la puesta en marcha del protocolo de Transición. El programa estructurado consiste en 4 talleres prácticos orientados al reciclaje de contenidos diabéticos adaptados a la edad de los pacientes, una sesión de acogida conjunta con el servicio de Adultos y una reunión de ambos equipos médicos antes de que el paciente tenga la primera visita en la Unidad de Adultos.

Resultados

Durante el año 2018 se transfieren 21 pacientes desde la Unidad de Diabetes Infantil al servicio de Adultos. La mediana de edad en el momento de la transición fue de 18,1 años (RIQ 17,8-18,5), el tiempo desde el debut, de 7 años (RIQ 5-10), la HbA1C previa fue de una mediana de 7,5% (RIQ 6,6-8,2), el 24% de los pacientes eran portadores de ISCI, el 33% de los pacientes asistió a los 4 talleres de reciclaje y la sesión de acogida, el 47% se ausentó en al menos una ocasión y el 19% en dos o más ocasiones. El 100% de los pacientes estudia y vive con sus padres en el momento de la transición. Realizan encuestas de satisfacción el 90% de los pacientes, todos ellos están de acuerdo con el momento en el que se realiza la transición, el 68% confía en que lo hablado en la consulta es confidencial, el 94% considera que ha recibido apoyo emocional suficiente, el 100% sabe cómo y con quién contactar en caso de problema, al 89% le pareció muy útil los talleres y la sesión conjunta de acogida y el 26% añadiría algún concepto o haría algún cambio en el mismo.

Conclusiones

Los pacientes transferidos a la Unidad de Adultos a través del programa de Transición han tenido buena experiencia con los talleres de reciclaje y consideran positivo el paso estructurado y progresivo a la Unidad de Adultos. Es necesario más tiempo para comparar los resultados obtenidos tras la puesta en marcha de este protocolo y medir el impacto de este programa en el control metabólico y la adherencia de estos pacientes en los años siguientes a la Transferencia.

SP3/d2d3-171 *Diabetes*

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL ÁREA SUR DE LA PROVINCIA DE PONTEVEDRA: EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

Padín Vázquez, V.M.⁽¹⁾, Táboas Ledo, M.F.⁽¹⁾, Rey Cordo, L.⁽¹⁾, Chamorro Martín, J.L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Vigo.*

Objetivo

Conocer las características clínicas, analíticas y epidemiológicas de los pacientes con inicio de Diabetes Mellitus tipo 1 de 0 a 14 años en el Área Sur de la Provincia de Pontevedra en los últimos 20 años (enero 1999 a diciembre 2018). Comparar las características en los distintos grupos de edad (0-4, 5-9 y de 10-14 años) y en las 2 décadas de estudio (1999-2008, 2009-2018).

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con edad menor a 15 años ingresados por inicio de Diabetes Mellitus tipo 1 en el Complejo Hospitalario de Vigo durante el periodo de tiempo referido.

Resultados

Durante este periodo se diagnosticaron de Diabetes Mellitus tipo 1 247 pacientes con una incidencia de 16 nuevos casos/100.000/año. La distribución por sexos fue similar (51.4% varones, 48.6% mujeres) así como la distribución a lo largo del año con un ligero predominio durante el invierno (27.5%). La edad media al debut fue de 7.78 años. El 90 % de los pacientes presentaban clínica cardinal con tiempo medio de evolución de 26 días. El 28% presentó cetoacidosis diabética (CAD) al ingreso.

En cuanto a los parámetros analíticos se observó un nivel medio de glucemia, insulina, péptido C y HbA1c al ingreso de 470 mg/dL, 6.35 µU/ml, 0.7 ng/mL y 11.32% respectivamente. Los anticuerpos fueron positivos en el 82.2% con mayor prevalencia de anticuerpos IA2 seguidos de antiGAD (58.5% y 51.7% respectivamente). La distribución por subgrupos de edad fue la siguiente: 0-4 años 23.9%, 5-9 años 38.1% ,10-14 años 38.1%. El subgrupo de niños de 0-4 años fue el grupo con más porcentaje de CAD (33.3% del total del subgrupo) y con menor tiempo medio de evolución clínica (15 días). No se encontraron diferencias en los demás parámetros analíticos ni clínicos. Al dividir la muestra en 2 décadas, se observó un ligero aumento de incidencia en los últimos años (16.6 casos nuevos/100.000/año frente a los 15.35 en la primera década). Hay una ligera disminución del porcentaje de CAD en la segunda década (27.97% frente a 29.8%) y del porcentaje de niños menores de 5 años (19.1% frente al 29.7%). Hay un aumento del tiempo medio de evolución de la clínica en la segunda década (30.15 días frente a 21 días). La edad media y la estimación de parámetros analíticos y clínicos fue similar en ambos periodos de tiempo. En relación al metabolismo lipídico, la media de triglicéridos y colesterol al ingreso fueron de 150.94 y 177.57 mg/dl respectivamente. Se observa un nivel medio de Vitamina D en rango bajo de la normalidad (20.54 ng/ml), parámetro que se comenzó a estudiar a partir del 2013.

En su evolución el 2.9% asoció enfermedad celíaca y en el 7% se detectaron anticuerpos antitiroideos. El 7.28% asociaba antecedentes familiares de 1º grado de DM tipo 1.

Conclusiones

Se observa un ligero aumento de incidencia de DM 1 en el Área Sur de la Provincia de Pontevedra en los últimos años con menor porcentaje en niños menores de 5 años. La mayor incidencia está en grupo de niños de 5 a 14 años. El 28% presentó CAD y ha disminuido su incidencia en los últimos años.

SP3/d2d3-172 Diabetes

NUEVAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA Y RESULTADOS GLUCÉMICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM1: UN PROTOCOLO DE ESTUDIO BAJO UNA ÓPTICA DE EQUIDAD EN SALUD

Jeronimo Dos Santos, T.⁽¹⁾, De Mata Donado Campos, J.⁽²⁾, Argente, J.⁽³⁾, Rodríguez Artalejo, F.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital del Niño Jesús, Madrid. ⁽²⁾ Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ⁽³⁾ Pediatría & Endocrinología Pediátrica, Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Objetivos

El empleo de la infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) ha aumentado sensiblemente entre los pacientes en edad pediátrica. Sin embargo, la elección por el uso de la ICIS versus inyecciones múltiples diarias (IMD) puede no estar basada simplemente en criterios clínicos (mejor control de la hemoglobina glicosilada y/o una alta tasa de hipoglucemias), sino en factores socioeconómicos, los cuales pueden producir desigualdades en la oferta de la asistencia sanitaria. Un protocolo de estudio en esta temática propone conducir una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura para (i) valorar los efectos del uso de la ICIS vs. IMD y los resultados glucémicos (hemoglobina glicosilada, frecuencia de hipoglucemias y de cetoacidosis) entre pacientes jóvenes con diabetes tipo 1, y (ii) identificar los determinantes de salud relacionados con la desigualdad por el uso de la ICIS e IMD.

Métodos

El protocolo está basado en las guías clínicas para la adecuada conducción de una revisión sistemática y meta-análisis: el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P), y el PRISMA-E (*PRISMA-Equity 2012 Guidelines*). Los estudios incluidos se extrajeron de registros en diabetes, estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados publicados entre los años 2000 y 2018 que valoraron los efectos del uso de la ICIS frente a la IMD, con los resultados glucémicos analizados a través de una óptica de equidad en salud. El acrónimo PROGRESS (Lugar de Residencia, Raza o Etnia, Ocupación, Género y Sexo, Religión, Nivel educativo, Status socioeconómico, y Capital social) es un marco que auxilia en la identificación de factores de desigualdad y estratifica la población estudiada en diferentes gradientes sociales según los resultados esperados. Precisamos tres hipótesis diferentes para cada uno de los factores de desigualdad: (1) gradiente social positivo: cuando los mejores resultados glucémicos se encuentran en el grupo social más favorecido; (2) gradiente social negativo: cuando los mejores resultados glucémi-

cos se detectan en el grupo social menos favorecido; (3) gradiente social neutro: cuando no hay diferencias en los resultados glucémicos entre los grupos. La extracción de los datos será a partir de estudios recopilados de las plataformas MEDLINE, EMBASE y CENTRAL. La selección de los estudios se efectúa a través del informe de los resultados glucémicos (hemoglobina glicosilada) y los efectos adversos esperados (frecuencia de hipoglucemias y cetoacidosis). La revisión y selección de los estudios se efectúa independientemente por dos investigadores. El análisis de subgrupo se realiza según las variables PROGRESS. El protocolo de estudio está registrado en la plataforma PROSPERO (CRD42018116474).

Resultados

De los 944 estudios encontrados por la estrategia de búsqueda creada, 111 están siendo analizados bajo los criterios de inclusión y exclusión. Los primeros resultados están previstos para finales de marzo de 2019. Conclusión Los resultados extraídos a través de una revisión sistemática y meta-análisis bajo la óptica de equidad en salud podrán aportar fundamentos para entender no solo los efectos del uso de la bomba de infusión de insulina en los resultados glucémicos, sino las lagunas existentes en la definición de la población diana para el uso de dicha tecnología.

SP3/d2d3-173 Diabetes

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN DIABETES: ¿APROVECHAMOS TODA LA INFORMACIÓN QUE NOS BRINDAN?

González García, A.⁽¹⁾, González De Buitrago Amigo, J.⁽¹⁾, Camarena Pavón, N.⁽²⁾, Álvarez Mateos, M.C.⁽²⁾, Acosta Hurtado, C.⁽²⁾, Sánchez Conejero, M.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.* ⁽²⁾ *Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.*

Introducción

Las nuevas tecnologías aplicadas a diabetes (bombas, sensores y sistemas integrados) tienen una penetración cada vez mayor, especialmente en la edad pediátrica. La instauración de las mismas requiere del adecuado adiestramiento de paciente y cuidadores, así como de tiempo suficiente en la consulta para la descarga de dispositivos y la correcta interpretación de los resultados. Ilustramos a través de un caso clínico la importancia de optimizar tiempo y recursos mediante la apropiada y completa valoración de la información descargada.

Descripción del caso

Púber de 15 años con diabetes mellitus tipo 1 de 10 años de evolución, en tratamiento con ISCI desde hace 3 años y con sistema integrado (MiniMed

640G®, Medtronic) desde hace 2 años. Necesidades habituales de insulina 0,87 UI/kg/día. La familia contacta con el equipo diabetológico para informar del aumento en número de hipoglucemias durante las vacaciones estivales pese a los diversos ajustes en la configuración que han realizado. Refieren que el paciente llega a realizar sorprendentemente ingestas copiosas en presencia de la familia sin necesidad de bolus (han confirmado la ausencia de insulina activa) y permanece gran parte del día con la infusión basal detenida, presentando a pesar de todo hipoglucemias recurrentes. Han verificado la ausencia de autoinyección de insulina directamente con pluma al haber controlado el acceso a las mismas. También han revisado el historial de bolus en la infusora, confirmando bajas necesidades (0,57 UI/kg/día). Niegan incremento significativo de la actividad física, acceso a otros fármacos, conductas purgativas u otra clínica diferente a la sintomatología de las hipoglucemias. En consulta, se procede a la descarga del sistema integrado. La valoración pormenorizada de los últimos días confirma las bajas necesidades de insulina y frecuentes hipoglucemias. El análisis de frecuencia de llenado de la cánula revela, no obstante, elevadas cantidades de insulina consumidas en el purgado del sistema que llega a realizar una media de 4-6 veces diarias. Al reinterrogar a la familia, los padres reconocen efectivamente haberse sorprendido de la necesidad del paciente de cargar cantidades de insulina en el reservorio muy superiores a las, en apariencia, requeridas últimamente, y que atribuían a la frecuente necesidad de purgar burbujas que refería el adolescente. Se concluye (así es admitido finalmente por el paciente) que las hipoglucemias son secundarias a la administración encubierta de bolus por el adolescente a través de purgados de catéter y cánula. Se realiza interconsulta a Salud Mental, siendo valorado en la unidad de trastornos de la conducta alimentaria. Se recuerda a los padres la importancia de descargar el sistema regularmente, instruyéndoseles nuevamente en la adecuada lectura e interpretación de datos.

Conclusiones

La extensa información que proporciona la descarga de los diferentes dispositivos debe ser evaluada, cribada e interpretada en un tiempo en consulta habitualmente escaso. Destacamos la importancia de descargar siempre todos los dispositivos y la necesidad de disponer del tiempo necesario para ello en la revisión del paciente con diabetes. Seguir una rutina sistemática a la hora de evaluar las descargas permite optimizar tiempo y recursos, detectando problemas que pueden ser abordados sin solicitud de estudios innecesarios. Aconsejamos instruir a la familia en la descarga de sus dispositivos y en la valoración de los datos para un mejor autocuidado.

SP3/d2d3-174 Diabetes**BETA-TALASEMIA Y DIABETES MELLITUS TIPO 1. ¿QUÉ MARCADOR DE CONTROL METABÓLICO UTILIZAR?**

González Montes, N.D.⁽¹⁾, Mingo Alemany, C.⁽²⁾, León Cariñena, S.⁽²⁾, Moratalla Jareño, E.⁽²⁾, Fernández Montesinos, A.⁽²⁾, Moreno Macián, F.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.* ⁽²⁾ *Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.*

Introducción

La determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el método de elección de control metabólico en pacientes diabéticos. Los trabajos DCCT (*diabetes control and complications trial*) y UKPDS (estudio prospectivo de diabetes de Reino Unido) correlacionan los valores de HbA1c con la aparición de complicaciones crónicas. Las variantes de la hemoglobina pueden interferir con los ensayos de HbA1c basados en HPLC (*high performance liquid chromatography*), que es el método usado en la mayoría de laboratorios.

Descripción del caso

Paciente varón de 8 años con antecedente de beta-talasemia mayor (mutaciones IVS1-1G62279A y c.77-78insG en CD8/9) y diabetes mellitus tipo 1 con debut a los 6 años. Desde el debut sigue tratamiento con múltiples dosis con glargina y lispro. Es portador de un medidor continuo de glucosa intersticial que refleja algún pico postprandial, pero resto de valores en objetivo. Valores de HbA1c (determinada por HPLC) en torno a 7.5-8.5%. En tratamiento con quelante de hierro y terapia transfusional cada 2-3 semanas, mantiene cifras de ferritina en torno a 1300-1400ng/mL.

Conclusión / Recomendaciones:

En los pacientes con betatalasemia se encuentran incrementados los niveles de HbA2. La determinación de HbA1c por HPLC tiene la desventaja de interpretar la HbA2 como Hb glicosilada, debido a que presentan un punto isoeléctrico similar. Esto da lugar a una sobreestimación del valor de la HbA1c. Una alternativa para valorar el control metabólico de la diabetes en pacientes con patología eritrocitaria es la determinación de proteínas glicosiladas como la albúmina o la fructosamina. Pero no existen estudios suficientes para establecer una relación entre los valores de fructosamina y el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes. Los medidores continuos de glucosa intersticial pueden ser una herramienta útil para valorar el control metabólico en aquellos pacientes con alteraciones estructurales de la Hb en los que la determinación de HbA1c pueda estar sobre o infraestimada.

SP3/d2d3-175 Diabetes**PRIMER AÑO DE INSTAURACIÓN SISTEMÁTICA DE MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA EN NUESTRA COMUNIDAD AUTÓNOMA: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LA POBLACIÓN, COSTOS Y SATISFACCIÓN**

Bertholt Zuber, M.L.⁽¹⁾, Freijo Martín, C.⁽¹⁾, Naranjo González, C.⁽¹⁾, Palenzuela Revuelta, I.⁽¹⁾, Pozas Mariscal, S.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

Introducción

El sistema flash de monitorización de glucemia ha supuesto un cambio significativo en el control de pacientes con diabetes tipo 1 (DM1). Su implantación sistemática mediante cobertura por el sistema público de salud en nuestra comunidad autónoma ha supuesto un gran avance en cuanto a acceso equánime a las prestaciones.

Objetivos

Describir las características básicas de la población pediátrica (<18 años) diagnosticada de DM1 que utiliza el sistema flash de monitorización de glucemia, tras un año de implantación sistemática en nuestra comunidad. Valorar el grado de satisfacción y posibles inconvenientes. Evaluar el coste económico y compararlo con el método tradicional.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes menores de 18 años en seguimiento por DM1 en nuestra comunidad autónoma entre el 01-01-2018 y el 31-12-2018 que utilizan monitorización flash. Descripción de características básicas de la población a estudio. Cálculo de costes correspondientes a dicho período y comparación con el gasto supuesto en tiras reactivas, de haber utilizado el método tradicional.

Resultados

En el período estudiado, el número de pacientes menores de 18 años en seguimiento por DM1 en nuestra comunidad autónoma fue de 120 (60 varones y 60 mujeres). Se excluyeron 3 pacientes por utilizar otros sistemas de monitorización continua; 2 mujeres y 1 varón; todos menores de 5 años. Otros 13 pacientes, por utilizar el método tradicional de monitorización mediante glucemias capilares (8 varones y 5 mujeres): 11 por cuestión estética, 1 por desprendimiento repetitivo del apósito antes de 15 días y otro por dermatitis de contacto al adhesivo; 11 del grupo 12-18 años y dos de 5-11 años. Finalmente, la muestra se compuso de 104 pacientes que utilizan el sistema de monitorización flash: 25 de ellos, desde el momento del debut. La edad media actual fue de 12,5 ±3,9 años: <5 años 4.8% (5),

5-11 años 34,6% (36) y 12-18 años 60,6% (63). El tiempo de evolución de DM1 fue de $4,8 \pm 3,6$ años. La edad media al inicio de la monitorización flash fue de $11,3 \pm 4$ años. Al momento de iniciarse la financiación por parte del sistema de salud pública 37% (39) ya utilizaban este sistema mediante autofinanciación. De la muestra analizada solo 18,3% (19) realizaban glucemias capilares frecuentemente (confirmación hipo/hiperglucemia) y 25% (26) no lo hacían nunca. Confirmación de hipoglucemias: 27,9% (29) frecuentemente y 20,2% (21) nunca. Registro de insulinas: 50% (52) frecuentemente y 1% (1) nunca. En cuanto al grado de satisfacción: alto en 86,5% (90) y moderado en 13,4% (14). La mayoría (87,5%) no presentó ningún problema, 11,5% (12) desprendimiento del apósito antes de los 15 días y 1% (1) dermatitis de contacto. No se registró ningún evento adverso grave atribuible al uso de esta tecnología. El coste económico durante el año 2018 fue de 124.404,15 euros (104 pacientes con sistema flash y 13 sistema tradicional). Suponiendo un consumo medio de 6 tiras reactivas al día, con glucemias capilares, el gasto hubiera correspondido a 42.277,95 euros.

Conclusiones

La implantación sistemática del sistema flash de monitorización mediante financiación pública ha supuesto un aumento considerable en el gasto comparado con el sistema tradicional. Sin embargo, el alto grado de satisfacción y la mejoría en la calidad de vida por parte del paciente y su familia, justificaría dicho gasto.

SP3/d2d3-176 Diabetes

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA DIABETES MELLITUS RELACIONADA CON LA FIBROSIS QUÍSTICA

Redondo Torres, A.I.⁽¹⁾, Morales Pérez, C.⁽¹⁾, Riego Ramos, M.J.⁽¹⁾, Gómez-Pastrana Durán, D.⁽¹⁾, Santos Mata, M.Á.⁽¹⁾, Macías López, F.J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.

Introducción

El aumento de la supervivencia de la fibrosis quística (FQ) ha supuesto un incremento de las comorbilidades como la diabetes mellitus, cuya prevalencia aumenta con la edad (7% en menores de 10 años y 23% entre 11 y 20 años). Las causas son la insulinopenia por las alteraciones de la célula beta y la resistencia insulínica que encontramos en estos pacientes. El diagnóstico de la diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) se basa en los criterios de diabetes de la *American Diabetes Association*, debiendo realizarse un cribado con test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) desde los 10 años. No obstante, la introducción de la monitorización continua de glucosa retrospectiva

(MCG-R) puede detectar anomalías glucémicas más precozmente, lo que permitiría un diagnóstico y tratamiento más tempranos⁽¹⁾.

Descripción del caso

Paciente varón de 13 años diagnosticado de FQ a los 3 meses de edad con dos pruebas del sudor positivas y mutaciones del gen CFTR: DeltaF508/N1303K. Con 11 años presentó glucemia basal de 105 mg/dL, HbA1c del 6% y TTOG con glucemia a las 2 horas de 130 mg/dL. Se realizó una MCG-R (con el dispositivo iPro2 de Medtronic) que objetivó 3 valores de glucemia postprandial mayores de 200 mg/dL y 16% del tiempo total con glucemia mayor de 140 mg/dL. Según el TTOG no tenía criterios de diabetes, pero al realizar la MCG-R observamos que nuestro paciente cumplía los criterios del Royal Brompton Hospital de Londres⁽²⁾ para diagnosticar DRFQ e iniciar insulinoterapia (más de 2 picos de glucemia postprandial superiores a 200 mg/dL y más del 10% del tiempo con glucemia por encima de 140 mg/dL). Se decidió iniciar tratamiento con insulina degludec siguiendo una evolución favorable, de forma que 4 meses después una nueva MCG-R no mostró ningún pico postprandial mayor de 200 mg/dL y solo el 1% del tiempo estuvo por encima de 140 mg/dL, además no presentó ninguna hipoglucemia. Actualmente sigue en tratamiento con degludec y está monitorizado con un sensor de glucosa intersticial (FreeStyle Libre de Abbott).

Conclusiones

La insulinoterapia con pauta bolus-basal es el tratamiento recomendado para la DRFQ, teniendo un doble objetivo: mejorar el estado nutricional (que implica mejora de la función pulmonar) con el efecto anabólico de la insulina y disminuir la incidencia de complicaciones microvasculares⁽³⁾. Hemos presentado un caso de DRFQ con alteraciones en la MCG-R pero un TTOG normal, por lo que decidimos iniciar tratamiento con insulina degludec por su farmacocinética más estable y menor riesgo de hipoglucemias, retrasando la terapia con bolos preprandiales o repaglinida oral hasta ver la evolución con la MCG-R. Creemos que nuestro caso refleja la necesidad de la MCG-R tanto en el diagnóstico precoz como en el seguimiento de estos pacientes. Bibliografía: 1) Clemente M, Bilbao L, Moreno-Galdó A, Campos A, Gartner S, Yeste D, Carrascosa A. Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic fibrosis patients. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65(1):45-51. 2) Bridges N, Alexander S, Spowart K. Cystic fibrosis-related diabetes [Internet]. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2018 [consultado 6 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.rbht.nhs.uk/care-children-cystic-fibrosis-cystic-fibrosis-related-diabetes>. 3) Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management

of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. In ISPAD clinical practice consensus guidelines compendium 2014. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15 (Suppl. 20):65-76.

SP3/d2d3-177 Diabetes

¿MEJORA EL CONTROL GLUCÉMICO TRAS LA FINANCIACIÓN DE SISTEMAS MONITORIZACIÓN TIPO FLASH EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1?

Parra Rodríguez, A.⁽¹⁾, Sánchez Moreno, S.⁽¹⁾, Sánchez-Villares Lorenzo, C.⁽²⁾, Gómez Recio, L.⁽³⁾, Rodilla Rojo, E.N.⁽⁴⁾, Martín Alonso, M.⁽¹⁾, García Iglesias, D.⁽¹⁾, Sánchez Pino, M.F.⁽¹⁾, Prieto Matos, P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.* ⁽²⁾ *Pediatría, Centro de Salud Ciudad Rodrigo, Salamanca.* ⁽³⁾ *Pediatría, C.S. Béjar, Salamanca.* ⁽⁴⁾ *Pediatría, C.S. San Juan Salamanca, Salamanca.*

Objetivos

Valorar si, ahora que los sistemas de monitorización continua de glucosa tipo flash están financiados por nuestra comunidad y el coste del sensor no es un impedimento, mejorarán los objetivos de control glucémico.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de los pacientes con DM tipo 1 de las consultas de Endocrinología infantil en nuestro hospital y los datos de su seguimiento en Atención primaria. Criterios de inclusión: Llevar el sensor desde hace más de 6 meses, con uso mayor del 70% del tiempo. Datos recogidos: demográficos, así como hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucemia media, desviación estándar (DS) y coeficiente de variación (CV), número de escaneos diarios, porcentaje de tiempo en rango, así como tiempo en hipoglucemia e hiperglucemia al inicio, 3 meses y 6 meses de recogida. De 79 pacientes que han solicitado el sensor Free Style®, 19 pacientes cumplen los criterios de inclusión y fue sobre los que se hizo el estudio, siendo varones el 48%, con una mediana de edad de 11 años, y un tiempo de evolución desde el diagnóstico de 2 años y 4 meses, estando 11 de los 19 pacientes con infusión subcutánea continua de insulina. Se analizan los resultados con SPSS v23.

Resultados

Analizando la muestra en su conjunto no podemos demostrar diferencias significativas en HbA1c, ni diferencias entre glucemias medias comparando estas al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses de iniciar la monitorización financiada. Sí se aprecia descenso en las desviaciones estándares, pero no podemos demostrar significación estadística. Sí existen diferencias estadísticamente significativas en el coeficiente de variación entre los 3 meses y los 6 meses de instaurada la financiación del sistema flash. Con el tiempo se objetiva también un descenso en el número de escaneos, aunque no de forma estadísticamente significativa. Discreto aumento del tiempo en rango, menor tiempo en hipoglucemia y descenso de hiperglucemias, aunque no podemos demostrar significación estadística. Estudiando de forma separada los niños con múltiples dosis de insulina (MDI) se objetiva ligera disminución en la cifra la glucemia media, así como de la desviación estándar, pero sin significación estadística que tampoco se puede demostrar en la disminución del número de escaneos, y del tiempo en hiperglucemia de este grupo. Sí se demuestra un cambio significativo en el coeficiente de variación de los 3 a los 6 meses. En el grupo de niños tratados con infusión sólo se intuye disminución leve del tiempo en hiper e hipoglucemia, pero no podemos demostrar significación estadística.

Con nuestro estudio demostramos mejoras en los parámetros de variabilidad glucémica con el uso prolongado del sensor tipo flash, a expensas sobre todo de la población tratada con MDI. Aumentar el tiempo de seguimiento y el número de pacientes, podría demostrar el beneficio real en el control del niño diabético.

Conclusiones

Con nuestro estudio demostramos mejoras en los parámetros de variabilidad glucémica con el uso prolongado del sensor tipo flash, a expensas sobre todo de la población tratada con MDI. Aumentar el tiempo de seguimiento y el número de pacientes, podría demostrar el beneficio real en el control del niño diabético.

SP3/d2d3-178 Diabetes

DIABETES MELLITUS TIPO II EN PEDIATRÍA A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Salomón Moreno, B.⁽¹⁾, Bezanilla López, C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón.*

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo II, previamente exclusiva de la edad adulta, se diagnostica con frecuencia creciente en pediatría desde hace tres décadas, secundario al incremento de obesidad infantil. La prevalencia en nuestro medio es menor que la descrita en Estados Unidos o Europa (0-0,75%). Padecerla supone una disminución de la esperanza de vida en torno a 15 años y un riesgo de enfermedad severa microvascular y cardiovascular mayor que en Diabetes Mellitus tipo I. El tratamiento se basa en dieta y ejercicio. Cuando no se consiguen objetivos es preciso recurrir a tratamiento farmacológico. Metformina e insulina son los únicos claramente descritos como seguros y eficaces en pediatría.

Descripción del caso / Evolución

Presentamos el caso de un varón de 8 años, natural de República Dominicana, previamente sano excepto obesidad. Derivado a urgencias por clínica cardinal (polidipsia y nicturia) durante dos semanas y glucemia al azar de 303mg/dl. Padre diabético

no filiado. Presenta: Peso 77,9kg (6,58DE), IMC 32,42% (5,18DE), acantosis nigricans marcada en axilas y cuello, estrías en caderas y muslos. A su llegada se objetiva ausencia de cetosis o acidosis. El estudio analítico muestra: glucosa 314 mg/dl; HbA1c calculada 7.8 %, insulina: 81.79 μ UI/ml, péptido C: 3.10 ng/ml, y autoinmunidad negativa. Siendo diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo II. En el despistaje de comorbilidades se confirma esteatosis hepática, dislipemia e Hipertensión arterial. Al alta tratamiento con dieta y ejercicio. Y a su hermana de 16 años, de mismo origen, obesa, con antecedentes de oligomenorrea/hipermenorrea, por lo demás asintomática. A la exploración: Peso 147.6 kg (9.32 DE), IMC 52.92 % (10.01 DE), acantosis nigricans. Ante antecedente familiar y datos clínicos de resistencia a la insulina se realiza analítica en ayunas: Glucemia 336mg/dl, HbA1c calculada 9.7 %, Insulina: 58.96, Péptido C: 2.20 y autoinmunidad negativa. Se completa estudio siendo diagnosticada de Hipertensión arterial tipo II, SAHOS severo, dislipemia y esteatosis hepática. Ante persistencia de alteración del metabolismo hidrocarbonatado a pesar de dieta se pauta tratamiento con Metformina, además de Enalapril, CPAP nocturna y cambios en estilo de vida. En ambos casos no se consigue adherencia a las recomendaciones.

Conclusiones / Recomendaciones

En aquellos casos en los que fracasa el tratamiento con dieta y ejercicio o no se consigue adherencia ha de plantearse tratamiento farmacológico, pero el arsenal terapéutico en pediatría es escaso. Otros antidiabéticos orales como Inhibidores de alfa-glucosidasa, tiazolidas, DPP-4 inhibidores o GLP-1 agonistas, SGLT inhibidores utilizados en diabetes tipo II en adultos con éxito podrían ser evaluados como posibles alternativas terapéuticas para nuestros pacientes. El aumento de la incidencia que vivimos nos obliga a insistir en promoción de la salud, crear equipos multidisciplinarios para su adecuada atención, desarrollar guías terapéuticas y adaptar nuestra atención a los niños que pertenezcan a minorías étnicas de riesgo.

SP3/d2d3-179 Diabetes

FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ENTRE 0-14 AÑOS EN NUESTRO HOSPITAL

Martín Talavera, M.⁽¹⁾, Jiménez Cabeza, S.⁽¹⁾, Gómez Gila, A.L.⁽²⁾, García García, E.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivos

Existe una alarma cada vez mayor sobre el incremento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la

edad pediátrica en las últimas dos décadas, sobre todo en determinadas zonas geográficas y etnias. En muchas ocasiones el diagnóstico diferencial entre diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 puede ser difícil. Analizamos los casos de nuestro hospital.

Material y métodos

Estudio descriptivo de los pacientes que debutan con DM2 en nuestro centro en los últimos 10 años.

Resultados

De 290 pacientes diabéticos sólo hay 5 pacientes, es decir, el 1,7% con diagnóstico de DM2. Son características comunes en todos ellos los antecedentes familiares de DM2 y/o obesidad excepto en uno, que presenta como patología de base predisponente un síndrome de Prader Willi. Todos presentaban al debut un percentil de Índice de Masa Corporal > 99 (entre 2,7 y 9,4 DE) y todos los casos cumplen criterios de síndrome metabólico. Respecto a la clínica, un paciente debutó como hiperglucemia asintomática, tres con clínica cardinal de diabetes y uno con cetosis. En todos los pacientes los anticuerpos anti-IA2 fueron negativos siendo los anticuerpos anti-GAD positivos en uno de ellos. Actualmente sólo uno recibe tratamiento con insulina, uno con antidiabéticos orales y tres son tratados únicamente con pautas de alimentación saludable y actividad física. Destacar que 3/5 han sido diagnosticados en los últimos 2 años.

Conclusiones

A pesar del aumento de la incidencia de DM2 en la edad pediátrica en la última década a nivel mundial y más acusada en países desarrollados, en nuestro centro sigue siendo una entidad poco frecuente, observando un incremento de la misma en los últimos años.

SP3/d2d3-180 Diabetes

VÍA CLÍNICA DE DIABETES: UNA HERRAMIENTA ÚTIL EN PEDIATRÍA

Berrade Zubiri, S.⁽¹⁾, Chueca Guindulain, M.⁽¹⁾, Andrés Sesma, C.⁽¹⁾, Burillo Sánchez, E.⁽¹⁾, Sola Mateos, A.⁽¹⁾, Durá Travé, T.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Complejo hospitalario de Navarra, Pamplona.

Introducción

Una vía clínica es un instrumento organizativo que busca la estandarización de la asistencia que debe recibir un paciente, con el objetivo de disminuir la variabilidad en la práctica clínica entre profesionales y mejorar la atención y gestión de enfermedades crónicas. La diabetes es una enfermedad compleja que requiere atención continuada y coordinada de un equipo multidisciplinar, y podría beneficiarse de esta herramienta.

Objetivo

Evaluar la vía clínica implantada en nuestro servicio y describir las características de la misma.

Material y métodos

En la elaboración de la vía clínica de Diabetes infanto-juvenil de la Unidad de Diabetes del CHN hemos participado: 2 endocrino pediatras, 2 educadoras, 1 trabajadora social, 1 psicóloga y 1 dietista. El protocolo de referencia utilizado ha sido la guía de diabetes en la infancia y adolescencia de la ISPAD, junto con las recomendaciones del proyecto SWEET.

Resultados

Se llevaron a cabo varias reuniones de trabajo, elaborando una matriz que recoge la protocolización del manejo secuencial de la atención al niño con diabetes desde el debut hasta su paso al servicio de adultos. A nivel asistencial se establece una cronología de seguimiento: al debut (manejo en Urgencias/ UCIP y Planta), educación diabetológica (ingreso entre 3-5 días, consulta de enfermería al alta, 1º y 2º días no presenciales y días 3, 7, 15 y 30 presenciales, consulta médica a lo 15 días), circuito asistencial endocrinológico (consultas presenciales cada dos meses, médico o enfermera de forma alternativa) y atención continuada (consultas de enfermera a demanda). Intervenciones protocolizadas de otros profesionales: psicólogo (al debut, a los 6 meses y al año), trabajadora social (al debut), dietista (al año de debut) y oftalmólogo (fondo de ojo anual). Se han elaborado distintos documentos: actuación al debut, manejo de complicaciones agudas (disponibles en la carpeta de protocolos de Urgencias del CHN), protocolo de educación diabetológica al debut, programa educativo de colocación de ISCI y otras tecnologías, protocolo del niño con diabetes en el colegio y programa de organización de los campamentos de verano. Se entregan diversos informes para la familia y profesionales relacionados con el niño: informe médico y de cuidados de enfermería tras el debut y posteriormente de forma anual (analítica y fondo de ojo), informes sobre episodios de descompensación o cambios terapéuticos, informes evolutivos del paciente a los 15 años (cambio de pediatra a médico de familia) y a los 18 años (paso a adultos).

Además, se entregan documentos informativos para el Centro de Salud (material para el autocontrol) y para el colegio. Actividad docente: sesiones sobre diabetes dirigido a personal de urgencias y hospitalización, charlas a padres, taller de reciclaje de ISCI y cursos teórico-prácticos a profesores coordinado con el Departamento de Educación.

Valoración del funcionamiento de la vía clínica: reunión mensual del grupo participante en el seguimiento de los niños con diabetes.

Comentarios

1.- La utilización de una vía clínica aumenta la calidad asistencial, ya que promueve actuaciones basadas en la evidencia científica disponible.
2.- La vía clínica fomenta la coordinación multidisciplinar y optimiza la atención de procesos crónicos complejos mediante la estandarización de la asistencia clínica. 3.- Se trata de una herramienta muy poco utilizada en pediatría y la diabetes puede ser una de las enfermedades candidatas para su desarrollo y difusión.

SP3/d2d3-181 Diabetes

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO-1

Hidalgo Sanz, J.⁽¹⁾, Rubio Sánchez, P.⁽¹⁾, Rubio Abella, M.⁽¹⁾, Ferer Lozano, M.⁽¹⁾, Lou Francés, G. ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Diabetes pediátrica, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por una inflamación autoinmune crónica del intestino delgado superior, producida por intolerancia al gluten en individuos genéticamente predispuestos. Esta entidad se asocia a otras enfermedades autoinmunes, en especial, a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) por lo que es importante conocer los efectos que puede generar en la misma.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio de casos y controles referidos a los pacientes controlados en el servicio de Diabetes pediátrica de un hospital terciario nacidos entre enero de 1988 y diciembre de 2018. Se ha seleccionado a los pacientes con DM1 que mostraban marcadores de EC positivos en los controles anuales rutinarios, comparándolos con pacientes controles de mismo sexo, edad, tipo de tratamiento y momento diagnóstico. Obteniendo una muestra de 33 pacientes en cada grupo. Los efectos de la dieta exenta de gluten fueron comprobados mediante el control de los marcadores de celiaquía, control auxológico, metabólico y analítico en el momento del diagnóstico, en el momento de la negativización de marcadores de EC y a los 5 años de su negativización.

Resultados

La prevalencia de pacientes con DM-1 y celiaquía es de un 9%. Aunque marcadores de celiaquía positivos y DM-1 es del 11%. La edad al debut DM1 fue $6,7 \pm 3,7$ años y la edad al debut de DM1 con EC ha sido de $8,5 \pm 3,7$ años. En el 42% de los pacientes con marcadores de celiaquía positivos, se detectó la serología positiva en el momento de debut de la diabetes a pesar de estar asintomáticos (97%

de los casos sin síntomas). Se han negativizado los marcadores de celiaquía en el 63,8% de los pacientes a los $13,66 \pm 9,2$ meses después del inicio de una dieta exenta de gluten. Asociación de celiaquía y DM-1 con otra patología autoinmune en el 17%.

Conclusiones

El cribado de EC en el diagnóstico DM1 es útil para su diagnóstico precoz. La edad de inicio de DM1 con EC es menor que en la población general con DM1. Los celíacos con DM-1 asocian más patología autoinmune, déficit IgA, acs tiroideos, tiroiditis.

SP3/d2d3-182 Diabetes

AUTOINMUNIDAD EN NUESTROS PACIENTES DIABÉTICOS

Regueras Santos, L.⁽¹⁾, Fernández Rodríguez, A.N.⁽¹⁾, Fernández Villar, A.M.⁽¹⁾, Quiroga González, R.⁽¹⁾, Martínez Badás, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León.

Objetivos

Describir la presencia de autoinmunidad pancreática, tiroidea y relacionada con la celiaquía asociada a diabetes mellitus (DM) tipo 1 en una población pediátrica.

Material y métodos

Se realiza estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de debut diabético entre los años 2007 y 2017, diagnosticados en un hospital de tercer nivel. Se recogen variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

Resultados

Se analizaron un total de 64 pacientes con una media de edad al diagnóstico de 8.15 ± 3.41 años, siendo el 50% varones. La mayoría debutó en los años 2009 y 2015 (14.1%) de forma predominante en el mes de marzo (14.1%). La duración media de la sintomatología previa al diagnóstico fue de 39.2 ± 39.7 días. La hemoglobina glicosilada media al debut fue $11.17 \pm 2.17\%$, asociando acidosis metabólica el 35.9%. El 28.1% contaban con antecedentes familiares de DM tipo 1, el 71.9% de DM tipo 2 y el 42.2% de enfermedades autoinmunes, sobre todo patología tiroidea. En relación a la autoinmunidad para DM, el 54.7% presentaban anticuerpos anti-IA2 positivos, el 40% anti-GAD y el 25% antiinsulina, con un título medio de 15.2 ± 21.1 U/mL, 11.8 ± 12.9 U/mL y 4.7 ± 6.8 U/mL, respectivamente. El 14.6% asociaban hipercolesterolemia (cifra media de colesterol 256 ± 64.8 mg/dL). En referencia a la patología autoinmune asociada, la hallada de forma más frecuente fue la relacionada con la glándula tiroidea (14.2%) detectada tanto en el estudio diagnóstico

del debut diabético como previamente. La TSH media inicial fue de 6.7 ± 1.8 mU/L y hasta el 15.6% presentaban anticuerpos antitiroideos positivos, con una cifra media de anticuerpos antitiroglubulina de 291.3 ± 304.7 U/mL y de anticuerpos antiperoxidasa de 745.9 ± 412.8 U/mL. El 4.7% necesitó tratamiento con levotiroxina a una dosis media de 66.6 ± 38.2 microgramos. La enfermedad celíaca se evidenció hasta en el 10.9% de nuestros pacientes, con cifras de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de 48 ± 47.8 U/mL y de anticuerpos antigliadina de 32.2 ± 48 U/mL. Ninguno de nuestros pacientes asociaba síndrome de Down.

Conclusiones

La base fisiopatológica fundamental de la DM tipo 1 viene determinada por fenómenos de autoinmunidad por lo que no resulta extraño su intensa relación con la patología autoinmune. En nuestra cohorte la patología tiroidea y la enfermedad celíaca aparecen en una frecuencia similar a la encontrada en la literatura. Resulta imprescindible la investigación precoz de la patología autoinmune asociada de forma más frecuente a la DM tipo 1 con el fin de evitar complicaciones posteriores.

SP3/d2d3-183 Diabetes

SISTEMA DE MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO HOSPITAL

Fernández Villar, A.M.⁽¹⁾, Fernández Rodríguez, A.N.⁽¹⁾, Regueras Santos, L.⁽¹⁾, Quiroga González, R.⁽¹⁾, Martínez Badás, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León.

Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas, dada la cronicidad de la enfermedad es fundamental un adecuado seguimiento y acompañamiento del paciente, una buena educación diabetológica, control de niveles de hemoglobina glicosilada y tratamiento y monitorización adaptado a cada paciente. Objetivo: Revisar los sistemas de monitorización de glucemia más utilizados y los tratamientos más frecuentes y definir su relación con un mejor control glucémico.

Material y métodos

Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de la unidad de endocrinología infantil, recogiendo el tratamiento pautado tipo y modo de administración, el tipo control glucémico, si está con monitorización continua, y el control de la diabetes con la HbA1c de los pacientes menores de 14 años que debutaron con DM tipo 1 entre los años 2007 y

2017. Los datos se analizan con el programa informático SPSS.

Resultados

Se analizaron a 64 pacientes con DM tipo 1A, mitad varones (32) con una edad media al debut de 8,14 años (DS 3,4). La media de años de seguimiento desde el debut fue de 3,8 años (DS 1,74). La insulina rápida más usada Aspart (57%) seguida de Glulisina (26%), Lispro (14%) y Insulina regular (Actrapid \AA) (1,6%). Insulina lenta más usada Glargina (83,64%), seguida de Detemir (16,36%). La hemoglobina glicosilada media (HbA1c) fue de 9,35 (DS \pm 1,74), el 83% con una HbA1c >9 , 8,33 entre 8-9, 4,16 entre 7-8 y 4,16 menor de 8. El uso de bomba de infusión continua de insulina (BICI) en algún momento del seguimiento se observó en el 25% de los pacientes, con una media de inicio de 19,18 meses (DS) tras el diagnóstico. No se observaron diferencias entre HbA1c antes y después del uso de bomba (7,94% \pm 0,90DS y 7,96% \pm 0,82DS). Un 94 % de los pacientes usa en algún momento sistemas de monitorización continua de glucosa, siendo el más utilizado el tipo "flash" con HbA1c antes y después de su uso de 7,90% \pm 1,09 DS y 7,79% \pm 1,08 DS respectivamente. En nuestra muestra 15 pacientes ingresaron en al menos una ocasión tras el diagnóstico (24%) por complicaciones derivadas de su patología (el 25 % portadores de BICI). El 81% de los pacientes mantienen normopeso para la edad en el seguimiento.

Conclusiones

En nuestra muestra los pacientes se encuentran en niveles adecuados de peso. El sistema de monitorización continua más usado es el "flash" dado que está incluido en la seguridad social. El motivo de ingreso mas frecuente fue el asociado con la patología de base. En aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con BICI o sistemas de monitorización continua de glucosa del tipo "flash" no se observa variación importante de la cifra de HbA1c antes y después de su empleo, por tanto, además de optimizar los tratamientos disponibles, la educación constituye un pilar básico en el tratamiento de la diabetes.

SP3/d2d3-184 Diabetes

DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 PEDIÁTRICO, EVOLUCIÓN EN 10 AÑOS

Fernández Villar, A.M.⁽¹⁾, Fernández Rodríguez, A.N.⁽¹⁾, Regueras Santos, L.⁽¹⁾, Quiroga González, R.⁽¹⁾, Martínez Badás, J.P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León.

Introducción

El manejo del debut diabético es una de las urgencias pediátricas que requiere mayor rapidez

diagnóstica e instauración precoz del tratamiento. El objetivo de este estudio es revisar los debuts diabéticos en un periodo de 10 años para valorar si ha habido cambios en el tratamiento, duración de ingreso o diagnóstico precoz.

Material y métodos

Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas, recogiendo las características clínicas y epidemiológicas de los debuts diabéticos en menores 14 años entre los años 2007 y 2017. Los datos se analizan con el programa informático SPSS.

Resultados

Se conforma una cohorte de 64 pacientes, con una edad media al debut de 8,14 años (DS 3,4), homogeneidad en la muestra para sexo (32 varones y 32 de sexo femenino). La edad media de debut fue de 8,14 años (\pm 3,4 DS). El número medio de debuts por año fue (n 5,81 \pm 2,48 DS) con un máximo en el 2009 y 2015 (n=9), y un mínimo en el 2013 (n=1). No observándose un incremento ni descenso progresivo del número de debuts. Las épocas del año que más debuts hubo fueron los meses de invierno (n19) y verano (n 17). Viéndose que los niños más pequeños debutaron principalmente en invierno. Un 30% de nuestra muestra requirieron ingreso en UCIP (n 20). La media de días de ingreso fue de 6,43 días (\pm 2,50 DS). El PH detectado al ingreso medio fue de 7,29 (\pm 0,11 DS). De los pacientes con acidosis presentaron acidosis grave el 26%, moderada 34% y leve 39%. La glucemia media 429,44 mg/dl (\pm 137 DS), la insulina media observada en nuestras pacientes fue de 10,23 mg/dl (\pm 18,29DS). Al realizar análisis de las correlaciones de las distintas variables analíticas y las necesidades de insulina que necesitaron por kg se evidenció correlación positiva con los cuerpos cetónicos (R +0,374, $p < 0,05$) y negativa con la cifra de bicarbonato (R-0,326, $p = 0,012$), no así con las cifras de glucosa al debut.

Además, se correlacionó la pérdida de peso al debut con la cantidad de insulina lenta que precisaban al alta (R 0,438, $p = 0,08$). Se objetivó que la cifra de insulina en sangre y la cantidad de peso perdido al debut, tenían una correlación también estadísticamente significativa.

Conclusiones

En nuestro medio no se está objetivando un incremento en el número de debuts por año, en los últimos 10 años. A nivel estacional no hay ninguna estación que tenga una mayor frecuencia, aunque parece que los niños pequeños tienen con más frecuencia el debut en invierno probable relación con los virus. La gran mayoría de los pacientes debutan sin cetoacidosis o acidosis leve, probablemente por la alta sospecha y mejoría en el diagnóstico. La

cifra de bicarbonato y de cuerpos cetónicos son los que más se correlacionan con las necesidades de insulina por kg y no así las cifras de glucosa.

SP3/d2d3-185 *Suprarrenal*

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO I COMO CAUSA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Sarasua Miranda, A.⁽¹⁾, Len Aguilera, J.C.⁽²⁾, Díez Lopèz, I.⁽³⁾, Carballeas Pérez, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Álava.* ⁽²⁾ *Pediatría Nefrología, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Álava.* ⁽³⁾ *Pediatría Endocrino, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Álava.*

Introducción

El hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial representa actualmente menos del 1% de la población hipertensa. Se caracteriza por hipertensión, supresión de la actividad renina plasmática y aumento de la excreción de aldosterona. Los subtipos más frecuentes de hiperaldosteronismo primario son: el adenoma productor de aldosterona, el hiperaldosteronismo idiopático bilateral y como causas menos comunes el hiperaldosteronismo familiar (tipos I-II), hiperplasia adrenal unilateral y tumores ectópicos productores de aldosterona. El hiperaldosteronismo familiar tipo I se debe a la mutación de los genes: CYP11 β 2 codificante para la aldosterona sintasa y CYP11 β 1 codificante para la 11 β -hidroxilasa responsable de la síntesis de aldosterona en la zona fascicular suprarrenal, dependiente de ACTH. La administración de corticoide inhibe la secreción excesiva de aldosterona y por ello se denomina hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides.

Descripción del caso

Niño de 10 años y 3 meses valorado en consulta de Endocrinología Infantil por desarrollo puberal adelantado. A la exploración física presenta: Peso:49.4Kg (>p90) Talla:160.6 cm (>p90) IMC 19.1 TA:149/71, FC55/min. Pubarquia 2 y axilarquia 1 de Tanner, testes de 5-6 cc en bolsa. Antecedentes personales: parto a término, antropometría neonatal normal, no otros antecedentes personales de interés. Antecedentes familiares: madre HTA desde los 20 años en tratamiento con Indapamida, edad de menarquia 13 años, talla 160.3 cm (-0.1SDS). Padre talla 173cm (-0.4SDS). Exámenes complementarios: edad osea 13 años G-P (+3 años adelantada respecto a cronológica). MAPA: valores de tensión arterial sistólica y diastólica por encima de P95. Descanso nocturno superior al 10% y carga de TAS superior al 50%. Analítica: Bioquímica normal (K 4.3 mEq/L, pH 7.35, Bic 27.6mEq/L, EB 1.2mmol/L) hemograma normal. TSH 3.24 fEq/mL [0.35 - 4.94] T4 libre 1.15 ng/dL [0.7 - 1.7], Cortisol Total 16.7

fEq/dL [4 - 20) Testosterona total 0.4 ng/mL, LH 1 U/L, FSH 0.9 UI/L, DHEA-Sulfato 248 mcg/dL [24 - 247], Beta-HCG <0.6 UI/L, progesterona 17-OH 1.50 ng/ml [0.1 - 0.9]. Renina <0.3 ng/mL/h; Aldosterona 394 pg/mL [35-300]. Ausencia de albuminuria en orina. Catecolaminas Orina: resultado normal Ecografía abdomino-pélvica: sin hallazgos significativos. Fondo de ojo: Normal ECG y Ecocardiografía normal Estudio genético: Se detecta gen híbrido CYP 11 B1-CYP 11 B2 Juicio diagnóstico: *Hiperaldosteronismo familiar tipo I o suprimible con corticoides.

Evolución

En la actualidad 15 años y 4 meses inicia tratamiento con prednisona 2.5mg/día y espironolactona 25mg/día. Peso: 74 kg (p90) Talla: 187 cm (p97) IMC: 21,16, TA ESI 139/73, ESD 140/65 mmHg, FC: 67 lpm.

Conclusiones

La determinación del cociente aldosterona/actividad renina plasmática > 20mg/dl como prueba de screening consigue detectar mayor número de casos de hiperaldosteronismo primario, aunque la prevalencia actual es baja estudios realizados demuestran una prevalencia cercana al 5-20% en población hipertensa.

SP3/d2d3-186 *Suprarrenal*

LESIÓN QUÍSTICA SUPRARRENAL BILATERAL: UN RETO DIAGNÓSTICO

Martín Rivada, Á.⁽¹⁾, Gómez Díaz, D.⁽¹⁾, Pozo Román, J.⁽¹⁾, Güemes Hidalgo, M.⁽¹⁾, Martos Moreno, G.Á.⁽¹⁾, Argente, J.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Servicio de endocrinología pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.*

Introducción

El hallazgo de lesiones quísticas suprarrenales, especialmente bilaterales, es excepcional en Pediatría. Su diagnóstico diferencial es amplio e incluye entre otras posibilidades: quistes parasitarios, epiteliales (quistes verdaderos), endoteliales (quistes vasculares), mesoteliales, dermoides y pseudoquistes (residuo encapsulado de hemorragia suprarrenal) que, en ocasiones, pueden tener un origen tumoral; entre estos últimos, los asociados a: neuroblastomas, ganglioneuromas, feocromocitomas o, más raramente, a adenomas o carcinomas corticosuprarrenales.

Descripción del caso

Varón de 10 años de edad, de origen rumano, sin antecedentes personales ni familiares de interés, remitido por episodios de cefalea, de tres meses de evolución, acompañados de palidez y sudoración, así como de cifras elevadas de tensión arte-

rial (190/130 mmHg). La función renal, el estudio cardiológico y la radiografía de tórax no muestran alteraciones. En la ecografía abdominal, se aprecian, en las glándulas suprarrenales, dos masas bilaterales de 57 y 27 mm de diámetro, respectivamente. Dichas lesiones presentan en la RM, un comportamiento quístico, con nivel líquido en su interior y captación de la cápsula sin evidencia de polos sólidos. Los niveles de normetanefrina [> 2400 pg/ml (VN: <196)] y de cromogranina A [806 ng/ml (VN: <100)] en plasma, se encuentran anormalmente elevados. Con la sospecha diagnóstica de feocromocitoma bilateral, se solicitan estudios complementarios, incluyendo: estudio de extensión mediante PET-TC con 18-fluor dopa como trazador, sin presencia de metástasis. La secuenciación del gen *VHL*, identifica una mutación patogénica *de novo*, en el exón 1 (c.250G>C/p.Val84Leu). Tras la preparación prequirúrgica con bloqueo alfa (fenoxibenzamina) y posterior bloqueo beta (atenolol), se realiza suprarrenalectomía bilateral laparoscópica, que cursó sin complicaciones. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de feocromocitoma bilateral.

Conclusiones

Los feocromocitomas son tumores muy infrecuentes en la edad pediátrica y, las formas quísticas, una presentación excepcional que resultaría, probablemente, de un rápido crecimiento tumoral con necrosis secundaria. La presentación de un feocromocitoma en la infancia, más aún si es bilateral (sincrónico o asincrónico), debe sugerir una base genética y, en nuestro caso, por las características secretoras (noradrenalina) y su mayor frecuencia, una enfermedad de Von Hippel Lindau, como primera posibilidad diagnóstica.

SP3/d2d3-187 Suprarrenal

PUBARQUIA MUY PRECOZ E HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LA IMPORTANCIA DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

Sánchez López-Gay, J.⁽¹⁾, Momblán De Cabo, J.J.⁽²⁾, Gómez Llorente, J.L.⁽²⁾, Rodríguez De La Cruz, E.⁽¹⁾, Fernández Rosales, N.⁽¹⁾, Bonillo Perales, A.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Hospital Torrecárdenas, Almería. ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Torrecárdenas, Almería. ⁽³⁾ Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción

El adenoma suprarrenal es un tumor raro y agresivo que tiene una incidencia de 0.2-0.3 casos/millón habitante/año, siendo más frecuente en mujeres menores de 5 años. Los síntomas con los que puede cursar son síndrome de Cushing (obesidad, hipertensión arterial (HTA), hirsutismo, cara de luna llena, irritabilidad...) y/o síntomas virilizan-

tes (pubarquia, hipertrofia de clítoris...), y son de aparición brusca.

Descripción del caso

Lactante mujer de 6 meses que consulta por aparición de vello púbico y en labios mayores desde hace 1 mes, sin otra sintomatología acompañante. Antecedentes familiares y personales sin interés. A la exploración física, con antropometría normal y además de los hallazgos ya comentados, destacaban aspecto cushingoide, hipertrofia de clítoris, hepatoesplenomegalia de 2 traveses de dedo e hipertensión arterial 124/83 mmHg ($p > 99$; 3.56/4.14 DE). Iniciamos el estudio básico de pubarquia precoz, donde se observó elevación de testosterona, androstendiona y, sobre todo, deshidroepiandrosterona-sulfato (por encima de 1000 mcg/dl). Ante estos hallazgos solicitamos ecografía abdominal donde se describía una formación nodular de aspecto sólido, hipoeoica y heterogénea de 5x4x3.5 cm a nivel suprarrenal derecho. Se instauró tratamiento con captopril a 0.7 mg/kg/d, consiguiendo un adecuado control, y se amplió el estudio: confirmando elevación de androstendiona, renina y aldosterona, normalidad de cortisol con corticotropina descendida, catecolaminas séricas y urinarias normales, y elevación de enolasa. En la resonancia magnética se objetivaba la lesión descrita (encapsulada y con realce periférico), y en la gammagrafía suprarrenal no existía depósito de contraste que sugiriera la existencia de un tumor de estirpe neuroendocrina enterocromafín. Ante estos hallazgos, y de acuerdo con el Servicio de Cirugía infantil, se llevó a cabo una suprarrenalectomía parcial derecha, con extirpación completa del tumor. La anatomía patológica confirmó la existencia de un adenoma suprarrenal con cápsula íntegra sin invasión vascular (perfil inmunohistoquímico: positividad intensa y difusa de inhibina y sinaptofisina, Melan A Focal y aislado, Ki67 (10%)). Se establecen por tanto los diagnósticos de Adenoma suprarrenal funcionante virilizante e hipertensión arterial secundaria a hiperaldosteronismo hiperreninémico. Evolución: A los 6 meses de la extirpación, se produce una regresión de los signos de virilización, y se normalizan las cifras analíticas y de tensión arterial, permitiendo la retirada del antihipertensivo.

Conclusiones

El adenoma suprarrenal funcionante es un tumor infrecuente, que precisa realizar un diagnóstico diferencial con otros tumores más frecuentes, como el neuroblastoma. Su evolución es rápida, pero su evolución es favorable tras la cirugía si no hay metástasis. Recomendaciones: Nuestro caso demuestra la importancia de prestar atención en la exploración física. Son factores de buen pronóstico: la edad de aparición menor de 4 años, diámetro menor de 10 cm, presentación unilateral, y ausencia de metástasis.

SP3/d2d3-188 *Suprarrenal* INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA COM- PLETA POR MUTACIÓN EN EL GEN CYP11A1

Parada, T.⁽¹⁾, Campos, A.⁽¹⁾, Clemente, M.⁽¹⁾, Mogas, E.⁽¹⁾, Arciniegas, L.⁽¹⁾, Yeste, D.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Paciente de 5 años que ingresa en UCIP derivado de hospital comarcal con sospecha de shock séptico de origen abdominal debido a apendicitis aguda perforada. Refieren inicio de cuadro de gastroenteritis aguda a la que se ha ido añadiendo malestar general, hipoglucemia e hipotensión. Recibe reposición electrolítica, antibioticoterapia, suero glucosado y hidrocortisona a dosis de estrés por hipotensión refractaria a volumen. Previo a hidrocortisona se extrae cortisol basal que resulta <0,5 mcg/dl. Niegan administración de corticoides tópicos e inhalados los días previos. Además, se detecta un Na inicial de 126.9 mmol/L, que corrige con hidratación y aporte de Na a 4 meq/kd/ día, con valores posteriores dentro de lo normal. Se realiza laparoscopia con extracción de apéndice sin signos de inflamación. Como antecedentes familiares destaca hipotiroidismo materno autoinmune en tratamiento. Como personales, refieren dos ingresos a los 3 años y 4 años por hipoglucemia cetósica (36 mg/dl) en contexto de gastroenteritis. Ya en planta, se observa hiperpigmentación de nudillos, encías y genitales. Dada la sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria se realizan más estudios complementarios, donde destacan corticotropina >1500 pg/mL, renina 0.3 ng/ml/h, aldosterona <0.97 ng/dl, androstendiona <0.1 ng/ml DHEA-S <3.17 ug/dl, 17-hidroxiprogesterona <0.03 ng/ml DHEA 0.1 ng/ml, anticuerpos anti células suprarrenales negativos. Ácidos grasos de cadena muy larga con valores dentro de la normalidad con lo que se descarta adrenoleucodistrofia ligada a X. Se descartan además alteraciones tiroideas y de los metabolismos hidrocarbonado y fosfocálcico. Progresivamente se va disminuyendo la dosis de hidrocortisona hasta niveles sustitutivos (10 mg/m2/día) y posterior al obtener el resultado de Aldosterona <0.97 ng/dl, Renina 0.3 ng/ml/h con niveles sustitutivos de hidrocortisona se inicia suplementación con fludrocortisona.

Actualmente se encuentra estable, mucho más activo y menos pigmentado. Presenta buena curva pondoestatural. Se realiza estudio genético hallándose en el gen CYP11A1 dos mutaciones patogénicas en heterocigosis - c.940G> A p. (Glu314Lys) en el exón 5, de origen paterno - y c.1402G> C p. (Ala468Thr) en el exón 8, de origen materno.

Conclusiones

El primer signo de insuficiencia suprarrenal puede ser desencadenado en forma de crisis adrenal,

siendo diagnóstico diferencial de otras patologías con clínica de vómitos, deshidratación, dolor abdominal e hipotensión grave. En este caso, la exploración física y el contexto de hipotensión refractaria a volumen nos condujo hasta el diagnóstico. Lo que permitió un diagnóstico y un tratamiento precoz y oportuno. Dado a que las formas genéticas son las más comunes, por muy tarde que aparezca la expresión clínica, se debe considerar siempre el estudio genético, sobre todo al descartar la causa inmunológica.

SP3/d2d3-189 *Suprarrenal* DÉFICIT FAMILIAR AISLADO DE GLUCOCORTI- COIDES

Cancela Muñiz, V.⁽¹⁾, Artola Aizalde, E.⁽¹⁾, Pacho Beristain, N.⁽²⁾, Rocandio Cilveti, B.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitario Donostia, Donostia. ⁽²⁾ Pediatría, Hospital Zumárraga, Zumárraga.

Introducción

El déficit familiar de glucocorticoides es una entidad poco frecuente, con herencia autosómica recesiva, en la que están implicados varios genes. Consiste en un defecto en la acción de la ACTH para estimular la síntesis de glucocorticoides, sin déficit de mineralocorticoides.

Descripción del caso

Niña por la que consultan desde UCIP a los 4 meses de vida por hipoglucemia e hipocortisolemia. Antecedentes familiares: Padres sanos. Primos hermanos. Procedentes de Pakistán. Dos hermanas mayores. Una de ellas con retraso ponderoestatural y del desarrollo psicomotor. Antecedentes personales: a las 23 horas de vida ingresa en la Unidad Neonatal por sospecha de infección neonatal. Al ingreso presenta glucemia de 8 mg/dl, precisando aporte i.v. de glucosa. Posteriormente normalización de las glucemias. A los 2 meses y 19 días acuden a Urgencias por tos y un vómito. En la Rx de tórax condensación LSD. En la analítica presenta una glucemia de 19 mg/dl que remonta tras dos bolos de SG 10%. Durante su estancia en UCIP presenta empeoramiento respiratorio progresivo desarrollando un SDRA. La paciente presenta una hipotonía, realizándose estudio metabólico con resultado normal. RM craneoespinal normal. Electromiograma normal. A los 4 meses (13 días tras el alta), consulta por tos y vómitos. Analítica con glucemia 66 mg/dl que se normaliza tras bolo de glucosa. Se diagnostica de bronquiolitis y neumonía multifocal. Se realiza analítica hormonal completa: cortisol <0,1 mcg/dl, ACTH 1385 pg/ml, aldosterona normal. Se realiza IC a Endocrinología. Se diagnostica de insuficiencia suprarrenal primaria y se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona oral a 10 mg/m2/día. Se diagnostica de trastorno de la

deglución con aspiraciones al árbol bronquial. Se realiza estudio genético para el déficit familiar aislado de glucocorticoides. La paciente presenta una mutación en el gen MC2R en homocigosis. Los padres y una hermana son portadores de la mutación en heterocigosis.

Evolución

Tras inicio de tratamiento sustitutivo y realización de gastrostomía, mejoría de la hipotonía y de los procesos respiratorios graves, sin presentar nuevos episodios de hipoglucemia.

Recomendaciones

El déficit familiar de glucocorticoides es una entidad poco frecuente. Ante hipoglucemias de repetición coincidiendo con infecciones, con cortisol bajo, ACTH elevada y con normalidad de los iones se debe sospechar. El tratamiento es sustitutivo con glucocorticoides orales.

SP3/d2d3-190 *Miscelánea*

HIPERTRIGLICERIDEMIA NEONATAL GRAVE: A PROPÓSITO DE UN CASO

Carrascón González-Pinto, L.⁽¹⁾, Sanz Fernández, M.⁽¹⁾, Mora Sitjá, M.⁽¹⁾, Tolín Hernani, M.⁽²⁾, Rodríguez Sánchez, A.⁽¹⁾, Rodríguez Arnao, M.D.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Digestivo Pediátrico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción

La hiperquilomicronemia familiar o hiperlipidemia de tipo I es un trastorno del metabolismo lipídico responsable aproximadamente del 50% de casos de hipertrigliceridemia primaria grave en la infancia. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, causada por un déficit cuantitativo y/o cualitativo de lipoproteína lipasa (LPL). La incidencia es de 1/10.000 habitantes. Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen LPL y, con menos frecuencia, en otros cofactores como APOC2, GPIHBP1 y LMF1. Se caracteriza por niveles plasmáticos de triglicéridos en ayunas mayores de 1000mg/dl asociados a xantomas eruptivos, lipemia retinalis, hepatoesplenomegalia o pancreatitis.

Caso clínico

Neonato de 20 días de vida que acude a urgencias por síndrome febril sin foco infeccioso aparente. A la exploración física presenta fenotipo peculiar y hepatomegalia de 2 traveses. Se extrae analítica sanguínea en la que se observa plasma de aspecto lipémico (textura de la sangre, espesa, viscosa y de color anaranjado). La analítica muestra triglicéridos 18990 mg/dl, colesterol 1.235 mg/dL, AST 115 U/L. Ante estos se hallazgos se decide ingreso

a dieta absoluta con sueroterapia intravenosa para estudio y tratamiento por hiperlipemia grave. Antecedentes personales: diagnóstico de CIR en tercer trimestre con huesos largos cortos. EG: 37+2Sem. Antropometría al nacimiento: Peso 2210 (P5), PC 33,5 cm (P50-75), talla 43 cm (P<10). Antecedentes familiares: padres primos primeros (ambas abuelas hermanas). Ambos progenitores presentan colesterol LDL en límite alto de la normalidad. Hermana de 2 años sana. Ictus en dos familiares de segundo grado con edad <60 años. En el estudio lipídico se objetiva además de la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia grave, la presencia hiperquilomicronemia (quilomicrones 8.030 mg/dl), hipobetalipoproteinemia asociadas (APO B 97 mg/dL), Lipoproteína (a) <3 mg/dL. Ecografía abdominal es normal. Ingresa en UCIP para plasmafiltración por hipertrigliceridemia extrema. Presenta descenso progresivo de las cifras de triglicéridos y colesterol, con buena respuesta a la fluidoterapia y al inicio de heparina sódica. Tras el procedimiento presenta colesterol 121 mg/dL, triglicéridos 166 mg/d y quilomicrones 88 mg/dl. Se inicia alimentación con fórmula de bajo contenido lipídico (monogen) y se añade al tratamiento resinoestiramina y omega 3. Con la reintroducción de la alimentación presenta importantes limitaciones que dificultan el avance nutricional por aumento de triglicéridos de forma paralela al aumento de aportes enterales. Se realiza estudio genético con panel NGS de genes de Quilomicronemia Familiar (TruSeq en Universidad de Málaga): No se han encontrado mutaciones causales. Incluye LPL, GPIHBP1, LMF1, APOC2, APOA5, APOB, APOC3, APOE, GALNT2, GCKR. Pendiente de array CGH para completar estudio genético.

Evolución / Comentarios

Continúa seguimiento ambulatorio con controles analíticos seriados con cifras objetivo de triglicéridos inferiores a 400 mg/dL con el fin de evitar complicaciones asociadas (pancreatitis aguda). En los primeros meses de vida la restricción calórica condicionó un estancamiento ponderal marcado, con un peso mantenido por debajo de percentil 1. El inicio precoz de la alimentación complementaria (con limitación de grasas de 10 g/día) ha permitido el aumento calórico diario sin repercusión sobre las cifras de triglicéridos con evidente mejoría pondoestatural. En el momento actual mantiene cifras de triglicéridos en torno a 200-300mg/dl en tratamiento únicamente con omega 3.

Recomendaciones

La ausencia de mutaciones genéticas en los genes descritos hasta el momento y la alta sospecha clínica en casos como el descrito, abre el estudio a nuevos genes candidatos responsables de la regulación lipídica.

SP3/d2d3-191 *Miscelánea***HIPERCALCEMIA HIPOCALCIURICA FAMILIAR**

Cuscó Fernández, M.J.⁽¹⁾, López Capapé, M.⁽¹⁾, Lu-ján Martínez, J.⁽²⁾, Tarjuelo, I.⁽¹⁾, Gonzalo, H.⁽¹⁾, Jiménez, J.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid. ⁽²⁾ Nefrología pediátrica. Servicio Pediatría, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid. ⁽³⁾ Pediatría, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid.

Introducción

La Hipercalcemia Hipocalciurica Familiar (FHH) es una causa infrecuente de hipercalcemia en la edad pediátrica. Es el resultado de una mutación inactivante en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR), localizado en el brazo largo del cromosoma 3, y se hereda de forma autosómica dominante. En esta entidad el CaSR tiene una sensibilidad al calcio disminuida, precisando niveles más elevados de calcio para actuar. Por tanto la FHH se caracteriza por la elevación moderada del calcio total y iónico, junto con una PTH elevada o inadecuadamente normal, y una baja excreción urinaria de calcio. Los casos heterocigotos habitualmente no presentan síntomas y se suelen diagnosticar de forma incidental o por cribado de familiares de afectados. Tiene una evolución benigna, solo se han descrito algunos casos de pancreatitis o condrocalcinosis en la edad adulta. Sin embargo, las situaciones de homocigosis pueden suponer una hipercalcemia neonatal grave.

Descripción del caso

Niña de 11 meses de edad, derivada a endocrinología infantil desde la consulta de neuropediatría por detección de hipercalcemia en analítica rutinaria. Nacida de embarazo y parto normal con adecuado peso al nacimiento y periodo neonatal inmediato sin incidencias. Ingreso al mes de vida por bronquiolitis y seguimiento en Neurología desde los 5 meses por crisis comiciales, con diagnóstico de epilepsia infantil familiar (mutación en el exón 2 del gen PRRT2 en heterocigosis). Sigue tratamiento con oxcarbazepina con buena evolución sin crisis y desarrollo psicomotor normal. Antecedentes familiares: padres no consanguíneos; hermano y padre con coreoatetosis y portadores de la misma mutación que la paciente. Madre y abuela materna nódulos tiroideos. Como hallazgo analítico se encuentra hipercalcemia, con hemograma, glucosa, iones, perfil renal y hepático normales. Gasometría venosa normal. Función tiroidea normal. Se amplía estudio, confirmando la hipercalcemia (Ca total 11 mg/dL, Ca iónico 1.38 mmol/L), con fósforo y magnesio en límites altos de la normalidad (5.4 y 2.5 mg/dL respectivamente), así como elevación de PTH (100 pg/mL). 25OH-Vitamina D en rango de insuficiencia leve (28.8 ng/ml). La excreción urinaria de calcio (aclaramiento del calcio entre aclaramiento

de creatinina) resultó 0.001 mg/100 ml GFR (<0.01), confirmandose así la hipocalciuria. Ecografía renal sin hallazgos. Se realizó analítica de sangre y orina a ambos progenitores, detectándose en el padre calcemia normal (Calcio plasmático de 9.4mg/dL, iónico 1.27mmol/L, fósforo 3.4mg/dL), insuficiencia de 25OH-vitamina D (13 ng/mL); elevación discreta de PTH (70 pg/mL) y excreción urinaria de calcio disminuida (0.0039). A día de hoy estamos pendientes de recibir el resultado del estudio genético. Conclusión: Es fundamental realizar una adecuada orientación diagnóstica en pacientes con hipercalcemia; siendo importante el conocimiento de esta entidad para el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario. Se debe sospechar la HHF en casos con algún miembro familiar afecto y/o la detección de una excreción urinaria de calcio disminuida, completando posteriormente con estudio genético para su confirmación.

SP3/d2d3-192 *Miscelánea***¿EL SÍNDROME DE DUMPING ES FRECUENTE EN NUESTRAS CONSULTAS?**

Parra Rodríguez, A.⁽¹⁾, Sánchez Moreno, S.⁽¹⁾, Gutierrez Marqués, S.⁽¹⁾, Martín Alonso, M.⁽¹⁾, Exposito De Mena, H.⁽¹⁾, Torres Peral, R.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

Descripción del caso

Presentamos 7 pacientes, 5 de ellos niñas, que en el estudio de alteraciones glucémicas con amplia sintomatología vagal en el contexto postquirúrgico tras funduplicatura tipo Nissen (7/7) y gastrostomía (6/7) fueron diagnosticados de síndrome de Dumping. La mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años y seis meses. El tiempo medio desde la cirugía hasta el inicio de la clínica, fue de 30 días. En el momento del diagnóstico la clínica que presentaron fue astenia, sudoración, palidez, y náuseas postprandiales. Se constataron hipoglucemias en el domicilio, en un paciente durante su ingreso en UCIP, y en otro caso fue un hallazgo casual en una analítica. El diagnóstico, a la vez que clínico, se complementó solicitando vaciamiento gástrico (VG) mediante Gammagrafía DTPA-99mTc (6/7) y sobrecarga oral de glucosa/ tolerancia (SOG) (3/7). En el VG se observó vaciado gástrico rápido (5/6). En la SOG se detectó hiperglucemia postprandial inmediata con descenso de la glucemia de forma tardía (más allá de los 120 minutos). Los pacientes presentaban cifras de insulina y péptido C basales normales.

Evolución y conclusiones

El tratamiento de inicio en todos ellos se hizo con medidas dietéticas, en concreto harina de maíz o avena, que fue suficiente para el control

de síntomas y glucemias en dos pacientes, precisando iniciar acarbosa (dosis inicial entre 2 y 4,4 mg/kg) en los otros cinco por persistencia de la clínica. En 4 de ellos se ha podido retirar a los 8 meses por mejoría, permaneciendo uno de ellos con el tratamiento en la actualidad. La mediana de tiempo de seguimiento es de 2 años 8 meses. Recomendaciones: El SD aparece de manera precoz tras la cirugía gástrica, generalmente con resolución tras la instauración de las medidas terapéuticas comentadas en un plazo inferior al año desde el diagnóstico, por lo que conviene plantearse la existencia de esta entidad en el diagnóstico diferencial de alteraciones glucémicas en pacientes sometidos a cirugía gástrica. El VG y la SOG pueden ser de utilidad en el diagnóstico, sin embargo esta última conviene hacerla más prolongada para objetivar la hipoglucemia. El tratamiento dietético mejora la sintomatología, pero en ocasiones es preciso añadir acarbosa como coadyuvante de forma temporal ajustada a cada comida, siendo en nuestra muestra un fármaco seguro con efectos secundarios poco relevantes. En la infancia los síntomas de Dumping precoz son menos marcados o ausentes, siendo importante diagnosticar pronto las hipoglucemias, con el fin de evitar crisis convulsivas y daño neurológico, sobre todo en pacientes con comorbilidad neurológica donde pueden pasar inadvertidos.

SP3/d2d3-193 *Miscelánea*

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X. DESCRIPCIÓN DE UN PACIENTE DE DIAGNÓSTICO PRECOZ

Arciniegas, L.⁽¹⁾, Fabregas, A.⁽¹⁾, Yeste, D.⁽¹⁾, Parada, T.⁽¹⁾, Clemente, M.⁽¹⁾, Campos, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, comprende el 80% de los casos de los raquitismos hereditarios que afecta a los niños desde los primeros meses de vida. El diagnóstico suele ser tardío hasta que se observa un retardo de crecimiento y/o deformidades óseas.

Descripción del paciente

Varón de 7 meses de edad derivado a la Consulta externa de endocrinología pediátrica por hallazgo de fósforo bajo (3 mg/dl) en analítica de rutina. Como antecedentes patológicos destaca prematuridad (33 semanas de gestación), con enterocolitis necrotizante que requirió resección intestinal (20 cm íleon distal) con anastomosis término-terminal íleo-cólica. Controlado por la Unidad de Soporte nutricional presenta raquitismo que no responde a suplementos de vitamina D. Como antecedentes

familiares destaca la madre con historia de raquitismo 'resistente a la vitamina D' en la infancia. En la exploración física destaca antropometría normal y *genu varum*. Se realiza radiografía de muñeca que objetiva engrosamiento de la metáfisis cubital con concavidad en forma de copa, compatible con raquitismo. Se solicita analítica que objetiva niveles normales de calcio y magnesio, hipofosfatemia grave (2.6 mg/dl) con pérdida renal de fosfato en orina, elevación de la actividad de la fosfatasa alcalina, valores de vitamina D en el límite bajo de la normalidad y parathormona levemente elevada. Ante la sospecha de raquitismo hipofosfatémico familiar se solicita el estudio genético, que demuestra una mutación del gen *PHEX*. Se detecta la variante *c.1324G>T; p. V442P* en homocigosis, cambio no descrito previamente, con alto valor predictivo patogénico. La madre presenta la misma variante patogénica del gen *PHEX*. Evolución: Se inició tratamiento con sales de fosfato oral y forma activa de vitamina D. Presenta una correcta evolución. Conclusión: La orientación diagnóstica de raquitismo hipofosfatémico de origen genético, requiere un alto índice de sospecha clínica. En los pacientes con malabsorción intestinal, la historia familiar debe alertarnos de un posible origen genético ante la sospecha de pérdidas renales de fosfato. La secuenciación del gen *PHEX* es diagnóstico definitivo de esta patología.

SP3/d2d3-194 *Miscelánea*

TUMOR PRODUCTOR DE β-HCG NO TODO LO QUE VEMOS ES LO QUE CREEMOS

Fernández Montesinos, A.⁽¹⁾, Moratalla Jareño, E.⁽¹⁾, De Mingo Alemany, C.⁽¹⁾, León Cariñena, S.⁽¹⁾, Herroero García, A.⁽¹⁾, Moreno Macian, F.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción

La pubertad precoz periférica es una entidad que puede ser producida por diversas causas, lo que condiciona el tratamiento. Es muy importante la orientación adecuada para llegar al diagnóstico etiológico.

Descripción del caso / Evolución

Niño de 7 años de edad que presenta pubarquia y aumento del tamaño del pene de 6 meses de evolución. A la exploración se observa pene puberal en estadio III-IV, volumen testicular bilateral 6 mL y pubarquia II. En la analítica inicial se objetiva valores de testosterona y de β.HCG elevados (2,530 ng/mL y 4,3 mU/mL respectivamente), con FSH 0,1 mU/mL y LH <0.1 mU/mL. Antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína negativos. Ante la sospecha de pubertad precoz periférica secundaria a tumor productor β-HCG se solicita una RM cerebral en

la que como único hallazgo se aprecia un quiste en la glándula pineal de 1,3 x 0,65 x 0,75 cm, que no muestra nodularidad mural, ni componente sólido asociado. La imagen es similar a los quistes hallados de forma incidental, considerados como variantes normales del desarrollo. Otras pruebas realizadas son: - Edad ósea, acorde a edad cronológica. - Test de ACTH que descarta hiperplasia suprarrenal congénita. - Test de GnRH que muestra pico máximo de 6,1 mU/mL (probable pubertad precoz central secundaria a una pubertad precoz periférica). - Ecografía abdominal y testicular normal. El resultado de las pruebas hace sospechar tumor productor de β -HCG. Se realiza RM torácica, abdominal, pélvica y raquídea en la que no se hallan lesiones tumorales. Se recoge muestra de LCR para estudio, observándose β -HCG 8,4 mU/mL. La elevación de β -HCG en LCR y sangre, con cociente β -HCG LCR/sangre de 1.9, sugiere que el tumor productor de β -HCG se halle en el SNC. En espera de una nueva RM cerebral de control se decide iniciar tratamiento con ketoconazol con adecuada disminución de los niveles de testosterona hasta 0.139 ng/mL. Se repite la RM cerebral a los 2 meses que no muestra cambios de quiste pineal. Se opta por biopsiar la lesión pineal y en la cirugía se decide la exéresis completa. El estudio anatomopatológico es compatible con un tumor de células germinales tipo germinoma. Tras descartar con una nueva RM cerebral y espinal captaciones sugestivas de diseminación leptomeningea, se inicia tratamiento quimioterápico según protocolo para germinoma no metastásico y se suspende tratamiento con ketoconazol. Actualmente continúa tratamiento quimioterápico. El tamaño y el estadio puberal del pene ha disminuido considerablemente.

Conclusiones / Recomendaciones

La localización más frecuente de los tumores productores de β -HCG es intracraneal, fundamentalmente la región pineal y supraselar. El gradiente positivo de β -HCG en LCR respecto sangre sugiere que la producción primaria se debe localizar en SNC. Los quistes pineales, aunque mayoritariamente se tratan de un hallazgo casual, nos deben hacer sospechar patología ante una clínica sugestiva.

SP3/d2d3-195 *Miscelánea*

DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIAS: ¿CRIBADO SELECTIVO O UNIVERSAL?

Lacámara Ormaechea, N.⁽¹⁾, Martínez Badás, I.⁽¹⁾, Balseiro Campoamor, M.⁽¹⁾, Manso Pérez, A.⁽¹⁾, Ros Pérez, P.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.*

Objetivo

La hipercolesterolemia (HC), tanto familiar monogénica como poligénica, es motivo frecuente de

consulta en endocrinología. La HC familiar es un trastorno genético con potencial riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz. Para su diagnóstico actualmente se recomienda el cribado selectivo, aunque algunos autores proponen el cribado universal a los 8-10 años. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la eficacia del diagnóstico actual de los niños y adolescentes valorados por hipercolesterolemia en un año en nuestra consulta.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de pacientes valorados en 2018 en consulta de Endocrinología Pediátrica por hipercolesterolemia definida por valores de colesterol total (CT) > 200 mg/dl y/o c-LDL > 160 mg/dl (método enzimático colorimétrico Advia 2400, Siemens, Múnich). Se recogieron datos demográficos, edad (actual y al diagnóstico), motivo de diagnóstico, antecedentes familiares (AF) de HC o ECV precoz, causas secundarias de HC, estadio puberal, tratamiento recibido y niveles de CT, c-LDL y c-HDL. Los valores se expresan en media \pm DE y para comparaciones de variables cuantitativas se utilizó la t de Student. Se considera significación estadística p<0.05.

Resultados

Se recogieron 70 pacientes con hipercolesterolemia (26 varones) con edad media al diagnóstico de 8.2 \pm 3.3 años y media de seguimiento en consulta de 2.8 \pm 2.1 años. En 39/70 (55.7%) el diagnóstico se realizó por hallazgo casual en analítica realizada por otro motivo y 18 de ellos tenían AF. En 21/70 (30%), el diagnóstico fue por cribado selectivo (4 de ellos con diagnóstico molecular de mutación heterocigota en receptor de LDL) y en 10/70 (14.3%), por causas secundarias (3 de ellos tenían AF). Así, el 60% (42/70) tenían AF y sin embargo el cribado selectivo se realizó en un 30% (21/70). Excluyendo a los pacientes con causas secundarias, no hubo diferencias significativas en los valores de CT de los diagnosticados por hallazgo casual o cribado selectivo (246.7 \pm 35.5 vs 269.9 \pm 58, p0.06), aunque los valores de c-LDL si fueron significativamente mayores en los pacientes del cribado selectivo (196.6 \pm 30.5 mg/dl vs 162.4 \pm 27.3 mg/dl; p 0.01). Tanto el CT como el c-LDL de los pacientes diagnosticados de HC con AF (cribado selectivo y hallazgo casual) fueron significativamente mayores de aquellos que no tenían AF (CT: 261.8 \pm 47.9 mg/dl vs 234.8 \pm 34.6 mg/dl; p 0.01 y C-LDL: 184.2 \pm 50.5 vs 148.2 \pm 38.9 mg/dl; p 0.003). La edad media de diagnóstico fue significativamente menor en el grupo con AF (7.3 \pm 3.5 vs 9.7 \pm 2.9 años, p 0.015). No hubo diferencias en valores según estadio puberal. Respecto al tratamiento: 6 pacientes (8.6%) recibieron estatinas (5 del cribado selectivo, 2 de los cuales habían recibido previamente resinas de

colesterol y un paciente diagnosticado por hallazgo casual pero con AF).

Conclusiones

1.- El cribado selectivo es un método diagnóstico eficaz, aunque parece que la adherencia a esta práctica clínica es baja en nuestro medio
2.- La existencia de AF condiciona edades más tempranas de diagnóstico y valores más elevados de CT y c-LDL, lo que apoya un cribado selectivo que permita un diagnóstico y tratamiento precoz.

Bibliografía

Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. P Mata et al. *Semergen* 2015;41(1):24-3. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. C Marimon et al. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016;7(1):38-47.

SP3/d2d3-196 Metabolismo y nutrición

ACTIVIDAD FÍSICA, ALIMENTACIÓN Y ADIPOSIDAD

De Lamas Pérez, C.⁽¹⁾, Bedoya Carpena, J.⁽²⁾, Vázquez Cobela, R.⁽³⁾, Aguilera García, C.⁽⁴⁾, Gil Campos, M.⁽⁵⁾, Bueno Lozano, G.⁽⁶⁾, Leis Trabazo, R.⁽⁷⁾.

⁽¹⁾ IDIS - Universidade de Santiago de Compostela. CiberObn, Santiago de Compostela. ⁽²⁾ IDIS - Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ⁽³⁾ Pediatría, IDIS - Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ⁽⁴⁾ Instituto de nutrición - Universidad de Granada. CiberObn, Granada. ⁽⁵⁾ Pediatría, IMIBIC - Hospital Reina Sofía. CiberObn, Córdoba. ⁽⁶⁾ Pediatría, Hospital Lozano Blesa. CiberObn, Zaragoza. ⁽⁷⁾ Pediatría, IDIS - Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. CiberObn, Santiago de Compostela.

Objetivos

Estudiar la relación de los patrones de actividad física y alimentarios con la composición corporal y el grado de adiposidad.

Material y métodos

Estudio epidemiológico observacional de diseño transversal en 813 pacientes entre 6 y 14 años que acuden a las consultas de nutrición y/o endocrinología infantil en 4 hospitales españoles de tercer nivel en el que se valoran a través de cuestionarios los patrones de actividad física y alimentación y se comparan con resultados de composición corporal y adiposidad a través de antropometría y DEXA. Para el estudio estadístico se empleó el paquete SPSS.

Resultados

Los porcentajes de masa grasa son significativamente más bajos tanto en los varones como en las

mujeres que cumplen con las recomendaciones para actividad física moderada/intensa de la OMS. Al correlacionar tanto la actividad física moderada como vigorosa con la composición corporal medida por DEXA, observamos una correlación negativa entre la actividad moderada y el porcentaje de grasa total -0,256 ($p < 0,0001$) y, también entre la actividad vigorosa y el porcentaje de grasa total -0,133 ($p = 0,003$). En cuanto al porcentaje de masa magra se refiere, éste aumenta significativamente con la práctica de actividad física ($p < 0,0001$). Al comparar el índice de masa corporal vemos que, de forma significativa, son los niños y adolescentes con sobrepeso los que tienen un mejor cumplimiento de las recomendaciones de los alimentos desaconsejados ($p = 0,001$). Para el estudio conjunto de actividad física y alimentación se agrupan los pacientes en tres conglomerados atendiendo a cuatro variables: actividad física moderada, actividad física intensa, alimentos aconsejados y alimentos desaconsejados. En el conglomerado 3 (mayor nivel de actividad física y cumplimiento de las recomendaciones de alimentos aconsejados pero no de los desaconsejados) solo hallamos el 8,7% de los sujetos. Un porcentaje significativamente mayor de normopeso pertenecen a este conglomerado, frente a los niños con sobrepeso y obesidad, observándose de esta forma que a mayor grado de adiposidad menor pertenencia a este conglomerado ($p = 0,038$). También podemos observar que en el conglomerado 2 (mejor cumplimiento de recomendaciones nutricionales y nivel de actividad física por debajo de las recomendaciones), son los niños con normopeso los que se encuentran en menor porcentaje respecto a los que presentan sobrepeso y obesidad ($p = 0,038$). Los niños del conglomerado 3 presentan niveles significativamente más elevados de colesterol HDL ($p = 0,028$) y mayor cantidad de masa magra total y menor porcentaje de masa grasa total ($p < 0,0001$) respecto a los de los otros 2 conglomerados.

Conclusiones

La combinación de actividad física frecuente y alimentación saludable se relaciona con un menor grado de adiposidad y un aumento de los niveles de HDLc.

SP3/d2d3-197 Metabolismo y nutrición

DIAGNÓSTICO PRECOZ. LA IMPORTANCIA DEL CRIBADO NEONATAL

Mínguez Vinardell, M.⁽¹⁾, Castro Corral, L.⁽¹⁾, Segovia Ortí, R.⁽²⁾, Armero Bujaldon, C.⁽²⁾, Caimari Jaume, M.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital comarcal de Inca, Inca. ⁽²⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción

Las enfermedades endocrino-metabólicas provocan importantes problemas de salud, y pueden cursar desde formas asintomáticas hasta formas muy graves. El programa de cribado neonatal tiene por objetivo detectar precozmente estas patologías y prevenir de forma temprana las secuelas irreversibles.

Descripción del caso

Presentamos el caso de una lactante de 12 meses, que acude a un hospital comarcal por episodio de mirada fija, desviación de la cabeza e hipotonía. Desde hacía 24 horas, estaba más decaída, con rechazo de la ingesta y había realizado un vómito. A la llegada a urgencias, inicia movimientos tónico-clónicos de hemicuerpo izquierdo. Se estabiliza, se extrae analítica y se administra una dosis de diazepam endovenoso. Se detecta glicemia de 7 mg/dl, se administra bolo de SG 10%, cediendo el episodio convulsivo y presentando normalización de la glicemia. En la analítica destaca leucocitosis de 28800 (neutrófilos 80%), PCR 1,3 mg/dl y PCT 17,45 ng/ml. Equilibrio ácido-base normal, láctico 15 mg/dl. Cuerpos cetónicos y glucosa en orina negativos. Ante la sospecha de sepsis, se realiza TC craneal, ecografía abdominal y punción lumbar y se inicia cefotaxima endovenosa. Las exploraciones complementarias, tanto las pruebas de imagen como el análisis del LCR son normales. En la exploración física presenta un fenotipo normal, sin organomegalias, genitales femeninos normales con Tanner 1. Durante el ingreso se pauta sueroterapia con suero glucosalino, manteniendo glucemias dentro de la normalidad. Con los datos analíticos no se puede descartar metabopatía por lo que se deriva al hospital de tercer nivel. Se realiza estudio metabólico con aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina: concentraciones de carnitina libre y total muy disminuida en sangre y niveles elevados de acilcarnitinas de cadena media. El resultado es compatible con deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Tras el diagnóstico se inicia tratamiento con carnitina y adaptación de la dieta evitando ayunos prolongados. La paciente ha requerido algún ingreso por gastroenteritis por escasa ingesta. Al diagnóstico se realiza estudio metabólico del resto de hermanos. Se descarta patología en la hermana de 12 años y hermano de 5 años, pero confirma alteración en la hermana de 7 años no diagnosticada previamente. En esta se realiza el estudio genético que confirma que ambas hermanas presentan el déficit de MCAD. Se ha identificado la mutación familiar indicada en homocigosis que da lugar a la sustitución de lisina por ácido glutámico en la posición 329 de la proteína (p.Lys329Glu). Al año y medio del diagnóstico, la madre da a luz a otra hermana, y de forma inmediata se realizan las pruebas metabólicas que descartan patología.

Conclusiones

Con el desarrollo de este caso queremos hacer énfasis en la importancia de la detección precoz de las enfermedades hereditarias del metabolismo diagnosticadas en el cribado neonatal. Es necesario el estudio de los trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos, porque a pesar de su baja incidencia, son enfermedades que pueden ser letales y que se pueden evitar, lo que hace todavía más justificable su diagnóstico de forma precoz. En nuestra comunidad, en Baleares, en el año 2016, el cribado se amplió de 3 a 7 enfermedades, entre ellas la MCAD. En el caso de nuestro paciente debutó antes de la puesta en marcha del nuevo protocolo. Al contrario, en el caso de su hermana que ya se pudo descartar de forma precoz.

SP3/d2d3-198 Metabolismo y nutrición HIPOGLUCEMIAS RECIDIVANTES EN LA INFANCIA

González García, A.⁽¹⁾, González De Buitrago Amigo, J.⁽²⁾, Camarena Pavón, N.⁽²⁾, Acosta Hurtado, C.⁽²⁾, Sánchez Conejero, M.⁽²⁾, Basso Abad, B.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ⁽²⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por una alteración en la regulación de la secreción de la insulina que conlleva episodios recurrentes de hipoglucemia. Presentamos el caso de una lactante de dos meses diagnosticada de hiperinsulinismo congénito a partir del estudio por hipoglucemias recidivantes.

Descripción del caso

Antecedentes personales: Embarazo y parto normal. Período neonatal sin incidencias, con glucemias normales. Pruebas metabólicas normales. Desarrollo ponderoestatural y psicomotor normal. Antecedentes familiares: sin interés. Enfermedad actual: Lactante de dos meses derivada a nuestro hospital para continuar tratamiento y estudio de hipoglucemia. Había ingresado siete días antes en su hospital de referencia por episodio de hipotonía y mirada fija de segundos de duración, con respuesta a estímulos, pero con tendencia al sueño, objetivándose glucemia capilar en ese momento de 37 mg/dl. Durante el ingreso continúa presentando hipoglucemias, con cetonemia siempre negativa, a pesar de aportes orales y aportes intravenosos de glucosa (8,7 mg/kg/min), por lo que se asoció tratamiento con hidrocortisona, con buena respuesta inicial, reapareciendo las hipoglucemias al intentar la retirada del tratamiento. Al ingreso en nuestro hospital presenta constantes dentro de la normalidad y exploración por aparatos

normal. A las 24 horas del ingreso comienza de nuevo con hipoglucemias. Se extrae muestra crítica en uno de los episodios (glucemia 36 mg/dl), en el que destacan insulinemia 26,88 μ UI/ml (cociente insulina/glucosa 0,74), péptido C 4,84 ng/ml y cetonemia negativa. Resto del estudio analítico de sangre y de orina según protocolo con valores dentro de la normalidad. Se realiza test de glucagón en una de las hipoglucemias, con resultado positivo. RMN abdominal normal. Precisa aportes máximos de glucosa intravenosa durante el ingreso de 13,5 mg/kg/min. Ante la sospecha diagnóstica de hiperinsulinismo se inicia tratamiento con diazóxido, precisando aumentar la dosis hasta 15 mg/kg/día.

Excelente respuesta al tratamiento, permitiendo suspender el aporte intravenoso y dar de alta con aporte enteral suplementado con dextrinomaltoza. La paciente mantuvo inicialmente evolución favorable. Como efectos secundarios asociados al tratamiento presenta hipertriosis y edema palpebral, por lo que se inició tratamiento con hidroclorotiazida. Un año después experimenta reaparición de las hipoglucemias, requiriendo incrementar dosis de diazóxido hasta 18 mg/kg/día. Ante dicho empeoramiento se decide realizar 18-Fluoro-Dopa PET-TAC, objetivándose captación difusa del páncreas sin evidencia de lesiones focales. Se descubre entonces error en la preparación del fármaco, que una vez subsanado permite disminuir nuevamente la dosis. Estudio genético molecular hasta el momento negativo (genes ABCC8, KCNJ11, HNF4A y GLUD1), pendiente de resultado de panel de secuenciación masiva. Actualmente la paciente mantiene glucemias normales, con buen control metabólico y desarrollo psicomotor normal.

Conclusiones

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia recurrente en la infancia. Se debe sospechar ante el hallazgo de hipoglucemias recidivantes a pesar de aportes altos de glucosa, con cetonemia negativa y test de glucagón positivo. El estudio genético confirma el diagnóstico, siendo la más frecuente la mutación del gen ABCC8, aunque hasta en un 50% de los casos no se consigue la confirmación genética.

El tratamiento farmacológico de elección es el diazóxido, aunque existen casos refractarios que precisan intervención quirúrgica. Resulta esencial el diagnóstico precoz para evitar las consecuencias de las hipoglucemias recurrentes, especialmente a nivel del neurodesarrollo, así como un seguimiento estrecho para vigilar las posibles complicaciones asociadas a la enfermedad y al tratamiento.

SP3/d2d3-199 Metabolismo y nutrición

¿INFLUYE EL EJERCICIO FÍSICO EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA DE NUESTROS PACIENTES OBESOS?

Quiroga González, R.⁽¹⁾, Fernández Rodríguez, A.N.⁽¹⁾, Regueras Santos, L.⁽¹⁾, Iglesias Blázquez, C.⁽¹⁾, Pineda Ramos, M.E.⁽²⁾, Terroba Seara, S.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León. ⁽²⁾ Servicio de Radiología, Complejo Asistencial de León, León.

Objetivo

Comparar la influencia a nivel hepático y metabólico de un programa de ejercicio físico reglado en niños diagnosticados de obesidad en consultas externas de un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Ensayo clínico aleatorizado en el que se compararon dos grupos de pacientes obesos según si acudieron a un programa de ejercicio físico reglado durante 3-9 meses dos días a la semana (Grupo A) o no (Grupo B). Se analizaron datos clínicos, analíticos y ecográficos (con modo elastografía). Se comparó la influencia del deporte en las distintas comorbilidades antes y después del programa.

Resultados

Se recogieron un total de 43 pacientes. En el Grupo A participaron 26 (60%) de los cuales eran niñas un 50%, mientras que en el Grupo B un 36% eran niñas. No había diferencias significativas entre la edad media de ambos grupos: 10.5 \pm 2.27 años (Grupo A) y 11 \pm 2.05 años (Grupo B), tampoco en el IMC inicial 26.91Kg/m (+2.63DE según Hernández 1998) Grupo A, frente a 26,57kg/m2 (+2.46DE según Hernández 1998) en el grupo B, ni tras el entrenamiento siendo 27,99Kg/m2 (+2.96 DE según Hernández 1998) vs 26,26Kg/m2 (+2.31DE según Hernández 1998) respectivamente. Los resultados analíticos obtenidos fueron similares en ambos grupos tanto al inicio como tras intervención a excepción de la GGT que disminuyó 2,5 UI/L de forma estadísticamente significativa (p 0.03) y el índice HOMA que disminuyó 0,68 puntos en el Grupo A. En la ecografía inicial se detectaron un total de 12 pacientes (27.9%) con esteatosis hepática (11 con patrón difuso y 1 con patrón geográfico), posteriormente sólo un 25% del total (9 patrón difuso); siendo esta disminución estadísticamente significativa en las niñas (p 0.04). 3 de los 4 pacientes en los que desapareció la esteatosis formaban parte del Grupo A. A todos ellos se les realizó una elastografía, siendo el valor medio inicial de 3.96 kPa (\pm 0.78DE), en 8 pacientes se detectó fibrosis hepática grado 1, en uno grado 2 y en otro grado 3; posteriormente el valor medio descendió a 3.86Kpa (\pm 0.78DE) y sólo 6 pacientes presentaban fibrosis grado 1, resultando esta mejoría estadísticamente

significativa ($p < 0.01$). De los pacientes que manifestaron disminución o desaparición de fibrosis todos pertenecían al Grupo A, excepto uno.

Conclusiones

En nuestra consulta los niños obesos presentan enfermedad por hígado graso no alcohólico en un 27.9%. Constatamos que el grupo que acudió de forma regular a un programa de ejercicio físico reglado presentó disminución del índice HOMA y del grado de fibrosis o desaparición de la esteatosis.

SP3/d2d3-200 Metabolismo y nutrición RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X (HLX): A PROPÓSITO DE UN CASO

Gea Ros, J.M.⁽¹⁾, Pérez Yuste, P.⁽¹⁾, Squitieri Rosetti, C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, Villajoyosa.*

Introducción

El HLX es una enfermedad hereditaria ocasionada por mutaciones inactivadoras en gen PHEX, que causa raquitismo y/o osteomalacia por un incremento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico FGF-23 que impide una reabsorción adecuada del fosfato en el túbulo renal proximal e interfiere en la hidroxilación renal de la vitamina D.

Descripción del caso

Niña de 6 a. 11 m. de edad controlada desde el nacimiento por HLX. Antecedentes familiares: Abuela paterna, padre y hermana, hija de la primera pareja del padre, diagnosticados de HLX. Antecedentes personales: 1ª gestación, parto inducido a las 38s 4d por CIR, no instrumentado. APGAR: 9/10. PN: 2230 gr (- 2.33 DE). L: 44 cm (- 3.07 DE). PC: 33 cm (- 0.75 DE). El estudio del gen PHEX confirma que es portadora heterocigota de la mutación c.733-?_c.1645+? dup que consiste en la duplicación de un fragmento que incluye los exones 7-15 y se asocia a HLX. Evolución: A los tres meses de edad se inicia tratamiento con solución de Joulie (35 mg/Kg/día) y alfacalcidol (44 ng/Kg/día). En el primer año presenta hiperparatiroidismo que se soluciona aumentando la dosis de alfacalcidol. A los 5 años presenta hipercalcemia sin hipercalcemia, reduciendo la dosis de Calcitriol de 0.750 a 0,500 mg/día. En el siguiente control persiste hipercalcemia y en ecografía renal se aprecian signos de posible nefrocalcinosis incipiente. Se mantiene la dosis de Calcitriol (0,500 mg/día) aumentando la de P de 82,8 a 91 mg/kg/día y asociando Ameride®. En la revisión sucesiva presenta Ca/Cr: 0,12 y Ecografía sin cambios (sutiles focos hiperecogénicos puntiformes sin clara sombra acústica posterior, localizados en médula renal bilateralmente). En la última revisión

(6 a. 11 m.): No incurvación de piernas pero talla= 104.5 (- 3.63 DE). Cr.: 0.3. Ca: 10.3. Fósforo: 2.5 (4.02-5.88). F.A.: 365 (VN<300). PTH: 13.3 (12-88). Calciuria: 3.8 mg/Kd/día. Fosfatúria: 67.6 mg/Kg/día. Tratamiento: solución de Joulie (90 mg/Kg/día), Calcitriol de 750 ng/día y Ameride (R) (1.47 mg/Kg/día de HCT).

Conclusiones / Recomendaciones:

1.- El tratamiento convencional del HLX consiste en la asociación de fósforo y derivados 1a-hidroxilados de la vitamina D. La tolerancia digestiva del fósforo no es buena, la frecuencia de las dosis tampoco ayuda al cumplimiento con el tratamiento. Se requieren controles analíticos muy frecuentes de FA, PTH, Ca en sangre y orina para prevenir la aparición de complicaciones (nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo)

2.- Aunque la instauración precoz del tratamiento evita las deformidades de las piernas y mejora la talla final, los resultados no son óptimos y se requieren terapias dirigidas a la fisiopatología de la enfermedad. 3.- En el 2018 la FDA y la EMA aprobaron burosumab, un anticuerpo monoclonal frente al FGF23 que normaliza el fosfato sérico y mejora el dolor, el raquitismo y el crecimiento lineal. Está previsto que la AEM apruebe su comercialización se puede solicitar bajo procedimiento de Uso Compasivo. Hemos solicitado el tratamiento para la paciente, estamos a la espera de su aprobación.

SP3/d2d3-201 Metabolismo y nutrición INTERVENCIÓN MULTIDIMENSIONAL EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD INFANTIL

Espadas Macia, D.⁽¹⁾, García Notario, P.⁽¹⁾, Valiente Armero, A.⁽¹⁾, Díaz Velazquez, E.⁽¹⁾, Marañón Pérez, A.I.⁽²⁾, Gómez Fornell, R.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.* ⁽²⁾ *Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.*

Introducción y objetivo

Durante las últimas décadas la obesidad infantil ha aumentado su prevalencia y preocupa la tendencia a la perpetuación en edad adulta, con la aparición temprana de comorbilidades. Organismos internacionales y estudios nacionales estiman que aproximadamente 1 de cada 3 niños/niñas tienen sobrepeso/obesidad. La prevención es crucial y las intervenciones multidisciplinares tienen los resultados más prometedores. El objetivo es observar el impacto en el IMC y perímetro abdominal de una intervención multidimensional; así como relacionar variables auxológicas con parámetros analíticos.

Métodos

Estudio cuasiexperimental con diseño antes-después en una cohorte de pacientes pediátricos remitidos a la consulta de obesidad de un hos-

pital nivel2 desde mayo del 2015. Los pacientes incluidos acudieron como mínimo a 3 consultas y no abandonaron el seguimiento. En la primera consulta realizamos una intervención multidimensional (dieta, ejercicio y conducta). Estudiamos antecedentes y variables antropométricas con las herramientas recomendadas. Calculamos el IMC (kg/m^2), para la estratificación usamos los estándares de crecimiento de la OMS (2007). Clasificamos según el z-score en: normopeso <1 , sobrepeso ≥ 1 , obesidad leve ≥ 2 , obesidad grave ≥ 3 . En cuanto al perímetro abdominal utilizamos los datos del estudio español (Orbegozo, 2011). Realizamos análisis sanguíneo cercano (máximo 3 meses) a la primera consulta, para estudiar posibles comorbilidades asociadas. Con los datos tabulados, realizamos un estudio descriptivo, además de un estudio analítico para valorar las diferencias en IMC y perímetro abdominal, antes y después de la intervención. Asimismo, buscamos correlación entre los parámetros antropométricos y analíticos de la primera consulta.

Resultados

Incluimos 121 pacientes con una edad media de 10,92 años (4,33-16,15), siendo el 53,7% niñas y el 46,3% niños. El tiempo medio de seguimiento fueron 20,3 meses (3,12-45,60). En los parámetros analíticos, el HOMA(96) mostró una media de $3,54(\text{DE}\pm 2,1)$, detectamos $\text{HDL}<40\text{mg/dL}$ en 25/109 y déficit de vitamina D en 26/76. Los datos recogidos, en diciembre 2018, mostraron un descenso estadísticamente significativo del z-score IMC y z-score perímetro abdominal de 0,49 y 0,75, respectivamente ($p<0,05$). Existió relación entre el grado de exceso de peso y los niveles de vitamina D ($p<0,05$). En términos de categorías de peso antes y después de la intervención; los porcentajes se modificaron de la siguiente forma: obesidad grave 36,4 a 24,8%; obesidad leve 60,3 a 47,1%; sobrepeso 3,3 a 26,4%; terminaron en normopeso 1,7%. Conclusión La intervención para el tratamiento de la obesidad infantil en nuestro hospital logra un moderado efecto significativo en el descenso del IMC, z-score IMC y z-score perímetro abdominal.

SP3/d2d3-202 Metabolismo y nutrición CRISIS HIPERTENSIVA DE REPETICIÓN EN VARÓN DE 12 AÑOS, ¿CUAL ES LA CAUSA? UNA ETIOLOGÍA CADA VEZ MÁS FRECUENTE EN POBLACIÓN INFANTOJUVENIL

Guarino Narváez, J.⁽¹⁾, Salazar Oliva, P.⁽¹⁾, Luque Pérez, S.⁽²⁾, Holgado Salado, R.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Unidad Endocrinología Infantil, Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz). ⁽²⁾ Unidad Gastroenterología-Nutrición Infantil, Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz). ⁽³⁾ Servicio Nefrología, Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz).

Introducción

Se define hipertensión arterial (HTA) a la presencia de valores de tensión arterial sistólica (TAS) o tensión arterial diastólica (TAD) iguales o superiores al percentil (p) 95 para la edad, sexo y talla del paciente en determinaciones repetidas (al menos tres, en un periodo de 2 a 12 semanas). Se define crisis hipertensiva cuando la TAS o TAD $>p99 + 5$ mmHg para edad sexo, y talla (clasificada según NHBPEP como HTA estadio 2); precisando inicio de tratamiento farmacológico hipotensor inmediato. En función de la clínica acompañante, pueden distinguirse: Urgencia hipertensiva: HTA estadio 2 asintomático o con síntomas de gravedad menor como vómitos o cefalea intensa. Emergencia Hipertensiva: HTA estadio 2 sintomática más uno de los siguientes síntomas (encefalopatía, convulsiones, signos de hipertrofia ventrículo izquierdo, síntomas visuales, focalidad y/o daño renal agudo).

Descripción del caso / Evolución

Niño de 12 años que consulta en S. Urgencias por cefalea holocraneal intensa en contexto de urgencia hipertensiva (TA 180/110 mmHg). No signos de focalidad neurológica. No alteraciones físicas evidentes salvo obesidad troncular. IMC 33 kg/m^2 (3,35 DE). Perímetro abdominal 110 cm (5,24 DE). No fenotipo cushing. Pruebas Complementarias (PPCC): no alteración función renal, glucemia, iones rango normal. No proteinuria. No hipertrofia cavidades izquierdas (ECG). Fondo ojo: no signos hipertensión intracraneal. Ecografía abdominorrenal: no alteración parénquima renal, no masas a nivel suprarrenal ni abdominal. Doppler renal con patrón espectral de baja resistencia sugiriendo ausencia estenosis renal. Se administra labetalol oral descendiendo TA y tras 24 horas observación se consensúa alta hospitalaria, incidiéndose en estilos de vida saludable, control TA a través centro salud y seguimiento en consultas externas (CE). En CE se amplía estudio (ACTH y cortisol 24 h normal. Colesterol y LDL en límite alto normalidad para su edad. Metabolismo hidrocarbonado normal. Perfil renal, tiroideo normal. No microalbuminuria. Índice albúmina/creatinina normal. Ecocardiografía: no hipertrofia ventrículo izquierdo. Arco aórtico grosor y longitud normal. Aportan cifras TA en torno al p85, consiguiéndose bajada de peso. El paciente deja de acudir a CE volviendo nuevamente a los 15 meses con un segundo episodio de Urgencia Hipertensiva. Se repiten PPCC primer nivel (normales). Actividad renina/angiotensina / aldosterona normal. Catecolaminas normales. Angio RM abdomino-renal descartando estenosis área renal-abdominal. Estudio cardiológico normal. Fondo de ojo: sin signos retinopatía. MAPA: datos de HTA objetivándose fenómeno *dipping* (disminución TA $>10\%$ durante el sueño), por lo que ante resultados PPCC llegamos a la conclusión de que estamos ante un

caso de HTA esencial en adolescente de 13 años, secundaria a obesidad. Se inicia tto. con IECA así como intensificación recomendaciones dietéticas y ejercicio físico consiguiéndose control óptimo TA.

Conclusiones / Recomendaciones

En los últimos años se está observando un aumento de la prevalencia e incidencia de HTA en población infantojuvenil debido al aumento de la obesidad en este grupo etario; siendo la HTA la complicación cardiovascular más frecuentemente hallada. Los cambios en el estilo de vida siguiendo unas medidas dietéticas saludables, ejercicio físico y reducción en la ingesta de sal suponen el *gold estandar* para el tratamiento de la obesidad y síndrome metabólico secundario; incidiendo en un cambio de hábitos centrado en la familia. El criterio de iniciar tratamiento farmacológico debe realizarse siempre que la HTA sea secundaria, sintomática o tenga riesgo vital. En ausencia de datos de nefropatía crónica, el objetivo será conseguir una TA < p90 para edad, sexo y talla.

SP3/d2d3-203 Metabolismo y nutrición

EJERCICIO FÍSICO Y SU EFECTO SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS OBESOS

Quiroga González, R.⁽¹⁾, Regueras Santos, L.⁽¹⁾, Fernández Rodríguez, A.N.⁽¹⁾, Terroba Seara, S.⁽¹⁾, De Paz Fernández, J.A.⁽²⁾, Cuevas González, M.J.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Departamento de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de León, León. ⁽²⁾ Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de León, León.

Introducción

La obesidad se ha convertido en un problema muy prevalente en nuestra sociedad con un porcentaje de obesidad del 18% y sobrepeso 23% (estudio Aladino 2015). Son varios los responsables de esta situación, entre ellos, cambios en hábitos alimentarios y la disminución de la práctica de deporte. En el estudio ANIBES, publicado en 2013, sobre actividad física infantil, entre los 9-17 años, el 44,5% de los niños y el 73,3% de las niñas no cumplen las recomendaciones internacionales de actividad física.

Material y métodos

Estudio prospectivo sobre el efecto del entrenamiento físico controlado (sesiones de 45 minutos/dos días a la semana), llevado a cabo desde octubre a diciembre de 2017, comparado con un grupo control, que continuaron sólo con las directrices dadas en consulta. Se tomaron las medidas antropométricas, así como realización de estudio de la composición corporal mediante densitometría (DEXA) antes y después del periodo de intervención.

Resultados

En el grupo de entrenamiento (grupo A), 22 niños completaron el estudio (de 26 iniciales). En niñas

la frecuencia fue mayor (52,2%), con edad media de 11, 3 años (2,02DE). Respecto al grupo control (grupo B), 13 completaron el estudio (18 iniciales), siendo niños el 66.7%. Tenían una edad media de 10.15 años (2.22 DE). Entre los grupos no había diferencias significativas en el peso, edad o IMC. El grupo A, presentaba IMC medio de 28,07 kg/m² (3.32 DE), suponiendo en desviaciones estándar (según Hernández 1998) un +3.38 DE (1.12 DE). En el grupo B el IMC medio era 26,64 kg/m² (4.28 DE) [Hernández 1998, +3.39 DE (1.26 DE)]. En el estudio de composición corporal (DEXA), el grupo A presentaban un 43,02% (6,67 DE) de grasa y un 53,82% (6,62 DE) de músculo. En el grupo B, la grasa suponía un 43.53% (6,97 DE) y el músculo 53,48% (6,87 DE). Al igual que en el resto de parámetros no había diferencias significativas entre los dos grupos. Tras la intervención, el grupo A presenta un IMC 28,03 kg/m² (3,24 DE), [Hernández 1998, +3.28 DE (1.09 DE)], y en el grupo B, el IMC era de 26.49 kg/m² (4,77 DE) [Hernández 1998 3,25 DE (1,30 DE)]. En ambos grupos estos cambios no fueron estadísticamente significativos. Así mismo en cuanto a la composición corporal, ahora el grupo A presentaban un porcentaje de grasa del 42.37% (6,6 DE) y de músculo del 54.46% (6,55 DE), mientras que en el grupo B, la grasa suponía ahora un 43.51% (7.30 DE) y el músculo 53.49% (7,27 DE). Igual que en el caso anterior en cada grupo estas variaciones no son estadísticamente significativas. Comparando las variaciones entre ambos grupos, ni el cambio en el IMC ni dicho cambio expresado en desviaciones estándar son estadísticamente significativas. En cuanto a la composición corporal si bien se aprecian cambios leves, una disminución de la grasa y aumento del músculo en los casos, permaneciendo estable el grupo control, comparado dichos cambios entre ambos grupos no hay diferencias significativas, probablemente debido al número de participantes en el estudio y por la duración del mismo.

Conclusiones

-El entrenamiento físico controlado parece tener un efecto beneficioso sobre la composición corporal frente al deporte libre no programado.

-El estimar la evolución ponderal sólo con el IMC, cuando el paciente realiza un entrenamiento físico, puede no tener en cuenta la ganancia en masa muscular.

SP3/d2d3-204 Metabolismo y nutrición

DISLIPEMIA INFANTIL: REVISIÓN DE CASOS DE UNA CONSULTA DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

Ibircu Lecumberri, A.⁽¹⁾, Kortabarria Elguero, M.⁽¹⁾, García Navas, P.⁽¹⁾, García Muro, C.⁽¹⁾, Ruiz Del Campo, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Servicio Pediatría, Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.*

Definimos dislipemia, según los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), como valores superiores al percentil 95 para la edad y sexo de colesterol total (≥ 200 mg/dl), LDL (≥ 130 mg/dl) y triglicéridos (≥ 110 mg/dl en menores de 9 años y ≥ 130 mg/dl entre 10-19 años), o valores inferiores al percentil 5 de HDL (≤ 35 mg/dl).

Objetivos

Describir las características de los pacientes seguidos en las Consultas de Endocrinología Infantil por dislipemia.

Material y métodos

Estudio de pacientes derivados a consulta de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital por hipercolesterolemia en un periodo de 5 años. Estudio descriptivo, retrospectivo; mediante la revisión de historias clínicas informatizadas recogiendo datos personales, antropométricos, analíticos y seguimiento de los mismos. Análisis estadístico realizado mediante el programa estadístico SPSS® 24.0.0.

Resultados

El número total de pacientes seleccionados para el estudio ha sido 17, con primera analítica realizada con una edad media de 6.6 años (1.16-11 años), siendo valorado en consulta especializada por primera vez a una edad media de 7.3 años (1.25-13 años). La analítica se realizó en un 58.8% (10) por antecedentes familiares de hipercolesterolemia; un 23.6% por estudio de baja talla y un 17.6% por obesidad (1 de ellos con síndrome metabólico). La somatometría fue recogida en todos los pacientes, destacando IMC medio de 17.5 (rango 12.39-30.49). Las cifras medias de colesterol total al diagnóstico fueron de 265 mg/dL (200-348 mg/dL), de HDL colesterol 60 mg/dL (22-89 mg/dL), de LDL colesterol de 182 mg/dL (111-297 mg/dL), de triglicéridos de 112 mg/dL (38-291 mg/dL). La lipoproteína A fue medida en 7 casos, con valor medio de 140 mg/dL (119-155 mg/dL); la lipoproteína B fue medida en 6 casos con valor medio de 142 mg/dL (82-190 mg/dL). Las cifras medias de colesterol total son superiores en pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia familiar de forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Todos los pacientes con hipercolesterolemia familiar tienen antecedentes directos con hipercolesterolemia, siendo el padre el más afecto en un 53% de los casos. Al 35% se les realizó estudio genético, dos con resultado pendiente hasta el momento y el resto con resultado: mutación c.521T>C heterocigosis, mutación c.2475C>A heterocigosis, poligénico, mutación c.1846-1G>A heterocigosis. En uno del total de pacientes se recogían antecedentes de muertes prematuras en la familia: tía paterna fallecida a los

12 años por infarto agudo de miocardio. 15 de 17 pacientes fueron tratados inicialmente con dieta estricta exenta de grasas, reduciendo las cifras medias de colesterol en 13 de ellos y los dos restantes aumentaron; otro fue tratado con dieta más resinas de intercambio iónico y otro con estatinas, reduciendo las cifras medias de colesterol en un porcentaje similar a los tratados con dieta. El 94% de los pacientes refirieron cambiar hábitos alimenticios. La reducción de las cifras de colesterol fue significativa ($>20\%$) en un 40% de los pacientes. Produciéndose esta reducción los 3 primeros años en el 67%.

Conclusiones

El hallazgo de cifras de colesterol elevadas en nuestra población al realizar estudios por diversos motivos, hace reflexionar si debe realizarse determinaciones universales en población infantil. Es conveniente realizar estudio genético en familias con varios miembros afectados para poder diagnosticar hipercolesterolemias asintomáticas en edades tempranas. El tratamiento con dieta estricta exenta de grasa resulta efectivo en pacientes con hipercolesterolemia, no tanto en las de causa familiar.

SP3/d2d3-205 Metabolismo y nutrición EVOLUCIÓN DEL NIÑO Y ADOLESCENTE CON OBESIDAD O SOBREPESO TRAS PROGRAMA EDUCACIONAL Y TERAPÉUTICO DIRIGIDO DESDE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

García De Pablo, I.⁽¹⁾, Pérez Rodríguez, Ó.⁽¹⁾, López De Lara, D.⁽¹⁾, Forrester Zapata, D.⁽¹⁾, Iglesias González, B.⁽¹⁾, González Rodríguez, C.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁽²⁾ Estudiante de Medicina, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Objetivos

El objetivo del estudio es valorar la evolución del IMC, porcentaje de masa grasa e índice cintura-talla (ICT) en una población pediátrica con exceso de peso (sobrepeso/obesidad) seguida en una consulta monográfica de endocrinología pediátrica con el apoyo de DUE experto en educación nutricional mediante seguimiento estrecho del paciente en un hospital terciario durante un año realizando intervención educativa sobre hábitos alimentarios y modificaciones en el estilo de vida. Secundariamente se evalúa la adherencia del paciente al programa nutricional.

Material y métodos

Estudio analítico, retrospectivo y longitudinal realizado a niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad entre 3 y 18 años. Se analizó una muestra de 80 pacientes (34 mujeres y 46 varones) a los que se les realizó estudio antropométrico, medida de ICT e

impedanciometría al inicio del seguimiento, a los 3 y 6 meses y al año. Definimos éxito absoluto a disminución del IMC en al menos 1 DE y éxito relativo a la reducción en 0.5-1 DE al año de seguimiento. Definimos adherencia al tratamiento al asistir a todas las consultas hasta completar el año de seguimiento. Análisis estadístico con test t Student y test no paramétrico Wilcoxon.

Resultados

Tras el análisis estadístico de nuestros resultados observamos una disminución global del IMC de 0.27 DE, (estadísticamente significativo ($p < 0.01$)), consiguiéndose la mayor disminución a los 6 meses de tratamiento. Se consigue "éxito absoluto" en un 16,6%, frente a un 47,2% de "éxito relativo". Observamos en un 66.7% cualquier mejora del IMC respecto del inicial. Por sexos se observa mayor disminución del IMC en mujeres, si bien es cierto que partían de IMC más altos. De los pacientes con Obesidad severa ($\text{IMC} > 4$ DE) presentan "éxito absoluto" el 16.7% y 33.3% "éxito relativo". Además, cabe destacar que un 11,2% de los pacientes consiguieron al año de seguimiento un IMC normal para su sexo y edad. Respecto de la evaluación con impedanciometría observamos una reducción en la masa grasa del 2.9%, que refleja la calidad de la pérdida. En nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del ICT. Respecto de la adherencia al programa de tratamiento sólo el 45% logran completar el año de seguimiento, con mayor abandono en pacientes con $\text{IMC} > 4$.

Conclusiones

Tras el análisis de nuestros datos podemos concluir que la actuación nutricional en nuestros pacientes es efectiva ya que resulta en una disminución del IMC y en el porcentaje de masa grasa aunque no apreciamos cambios en el índice cintura-talla. La adherencia al programa de seguimiento y tratamiento es baja, por ello debemos encontrar nuevas estrategias para la motivación de estos pacientes y conseguir mejores resultados.

SP3/d2d3-206 Metabolismo y nutrición HIPOFOSFATASIA JUVENIL: A PROPÓSITO DE DOS HERMANAS AFECTAS

Mora Sitjá, M.⁽¹⁾, Román Pascual, A.⁽²⁾, Piñeiro Pérez, R.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Hospital General de Villalba, Collado Villalba.

Introducción

La hipofosfatasa (HPP) 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 (TN-SALP). Este error innato del metabolismo es debido a la existencia de mutaciones en el gen APLP. Su rasgo bioquímico característico es la hipofosfatemia y un nivel sérico elevado de piridoxal 5 fosfato (PLP), sustrato de la TNSALP. Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de hipomineralización esquelética y dental, junto con la frecuente aparición de manifestaciones extraesqueléticas. Su espectro clínico es extremadamente amplio, desde la muerte intraútero por falta de mineralización ósea hasta la afectación exclusivamente dentaria o la artropatía sin enfermedad ósea en la vida adulta. Presentamos dos hermanas menores de 18 años afectas de HPP diagnosticadas en nuestro centro con dolor articular como síntoma guía.

Caso 1: Niña de 15 años sin antecedentes patológicos de interés consulta por artralgiás inespecíficas sin artritis de varios meses de evolución (codos, carpos, rodillas, tobillos). No historia personal de fracturas. No pérdida dental precoz. Peso 51.4 kg (-0.16DE) Talla 151.5 cm (-1.64 DE). Caries dental múltiple. En los exámenes complementarios destacan niveles disminuidos de fosfatasa alcalina (FA) y elevados de piridoxina sérica, con normalidad del resto de despistaje analítico, incluidos parámetros de metabolismo fosfocálcico. Estudio genético demuestra variante en heterocigosis en el exón 5 del gen ALPL (c 343_348). Serie ósea sin alteraciones salvo islote óseo en cabeza femoral derecha. Densitometría mineral ósea normal para edad y sexo valorada por DEXA lumbar (z score -0.4).

Caso 2: Mujer de 17 años, con antecedente de fractura en tallo verde radio derecho y esguinces múltiples en tobillo, consulta por artralgiás en codos y rodilla. Dentinogénesis sin incidencias salvo caries. Hermana pequeña en estudio por cuadro similar y sospecha de HPP. Peso 54.5 kg (-0.33DE), Talla 158.5 cm (-0.74DE). Múltiples caries. Presenta niveles bajos de FA sérica, niveles de PLP elevados. Normalidad del resto de parámetros del metabolismo fosfocálcico. Estudio genético muestra mutación en heterocigosis en el exón 5 del gen ALPL (c 343_348). Serie ósea sin alteraciones salvo islote óseo en cabeza femoral derecha. Densitometría mineral ósea normal para edad y sexo valorada por DEXA lumbar (z score 0).

Conclusiones

El diagnóstico de HPP debe considerarse fundamentalmente en pacientes que presentan ciertos signos o síntomas músculo-esqueléticos y dentales. Estos dos casos nos recuerdan la existencia de formas con menor expresividad clínica en el periodo infanto-juvenil en las que la determinación de piridoxina sérica ante niveles bajos de FA permitirá establecer el diagnóstico de sospecha de HPP. El

diagnóstico precoz y el seguimiento de estas pacientes podrían poner de manifiesto una mayor expresividad clínica en la edad adulta. Se deben evitar pautas convencionales para el déficit de mineralización esquelética, como la suplementación de calcio o vitamina D, a menos que se identifiquen estados carenciales. En caso contrario existe riesgo de hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciuria.

SP3/d2d3-207 *Genética*

UNA DELECCIÓN POCO FRECUENTE COMO CAUSA DE SÍNDROME DISMÓRFICO

Salazar Oliva, P.⁽¹⁾, Guarino Narváez, J.⁽²⁾, Martín-Mora Bermúdez, P.⁽³⁾, Marín Iglesias, R.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Unidad Endocrinología Infantil, Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz). ⁽²⁾ Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz). ⁽³⁾ Unidad Neonatología, Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz). ⁽⁴⁾ Servicio Genética, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción

En los últimos años se ha evidenciado un aumento en los síndromes dismórficos, sin poder contar en muchos casos con un diagnóstico genético-molecular preciso para este tipo de pacientes; lo cual hace importante la comunicación de delecciones "nuevas" en contexto de cuadros sindrómicos para poder conseguir mayor número de casos con el mismo trastorno genético y así poder conocer la historia natural de la enfermedad y sus posibles patologías asociadas, además de poder ofrecer consejo genético.

Descripción del caso / Evolución

Presentamos el caso de una niña con rasgos dismórficos. Ingresa al nacimiento por prematuridad (34+5). Diagnóstico prenatal de arteria umbilical única. Somatometría neonatal adecuada a edad gestacional. No otros antecedentes personales y familiares de interés. A la exploración al nacimiento presenta hipertelorismo, filtrum nasal alargado, orejas de implantación baja, cuello corto, *pterygium colli*, distancia intermamilar aumentada, dedos largos, clinodactilia del quinto dedo, fosita sacra y soplo cardíaco. Se realiza ecocardiografía detectando una CIV. En su evolución presenta síntomas de insuficiencia cardíaca que precisa tratamiento con buena evolución posterior. Hallazgos de dilatación pielocalicial izquierda grado II/IV en la ecografía abdominal y de costillas displásicas en la radiografía de tórax. Se solicita estudio genético (*microarray*). Durante su seguimiento en consultas presenta fallo de medro, retraso psicomotor e hipertirotrópinemia que requiere intervención nutricional, atención temprana y tratamiento con levotiroxina entre otros. RM craneal normal. TC de cráneo y tórax con discreta deformidad craneal sugerente de plagiocefalia y braquicefalia y anomalías vertebrales y costales. Se

reciben resultados genéticos: delección en 11q12.2-q13.1 compatible con patología. Se detecta una delección en heterocigosis que no aparece en las bases de datos como polimorfismo de número de copia.

Conclusiones / Recomendaciones

Las delecciones en esta región son raras, habiéndose descrito en la literatura muy pocos casos. En un artículo se describe a un paciente con una delección *de novo* de menor tamaño. El paciente presenta discapacidad intelectual, problemas de comportamiento, rasgos dismórficos, disfagia, reflujo gastroesofágico y anomalías esqueléticas. En este artículo se proponen varios genes como principales candidatos al fenotipo, como por ejemplo CDCA5, NRXN2 y PPP2R5B, todos ellos afectados en la muestra estudiada. Actualmente la paciente presentada en este caso tiene 2 años y continúa realizando seguimiento multidisciplinar.

SP3/d2d3-208 *Tiroides / Paratiroides*

TIROIDITIS AGUDA SUPURATIVA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Montero Salas, A.⁽¹⁾, García Vázquez, J.⁽¹⁾, Real Terrón, R.⁽¹⁾, Portillo Márquez, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital de Mérida, Mérida.

Introducción

La tiroiditis aguda supurativa es excepcional en la infancia. Se produce por la llegada de bacterias por vía hematógena o por contigüidad (favorecida por persistencia de vestigios anatómicos, más frecuente en lado izquierdo). Su curso clínico es agudo (pudiendo durar días o semanas) con signos inflamatorios a nivel local y sistémico siendo el 90% de los casos el lóbulo izquierdo el afectado. Se diagnostica por la clínica y se acompaña de leucocitosis con neutrofilia y reactantes de fase aguda elevados. La función tiroidea suele ser normal. La ecografía tiroidea suele mostrar signos inflamatorios unilaterales, y en ocasiones, abscesificación. Podría verse persistencia del conducto tirogloso. Ante la presencia de aspecto tóxico se debe solicitar hemocultivo y si recurrencia o evolución tórpida realizar PAAF para cultivos. Otras pruebas (Gammagrafía, TAC y RMN) no se realizan de rutina. El esofagograma baritado es de elección para el diagnóstico de la fístula del seno piriforme. El tratamiento se realiza con Antibioterapia iv durante 14 días siendo de elección Amoxicilina-Clavulánico a 100 mg/kg/día i.v. o si sepsis grave se recomienda el ingreso en UCIP con otras asociaciones (Cefotaxima y Clindamicina o Meropenem y Vancomicina). En presentaciones leves o tras mejoría sustancial clínica podría completarse el tratamiento vía oral con una duración mínima de 14 días.

Descripción del caso

Niño de 8 años con fiebre y catarro en los 4 días previos. Refiere dolor al tragar y en las últimas horas aparición de bultoma en la región cervical anterior muy doloroso. Diagnosticado de otitis externa la semana previa, tratada con antibiótico ótico e ibuprofeno. Antecedentes personales: Embarazo gemelar, pretérmino (35 s.g). Neonatal con distrés inmediato e ictericia leve (fototerapia 24h). Hemorragia subependimaria bilateral resuelta a los 6 meses. Amigdalectomizado y timpanostomía bilateral por otitis de repetición. Exploración Física: Peso:32kg(p72);Sat.O2:100%;T°37.8°C;FC 118 lpm;FR 28 rpm;TA:108/69. Bocio visible, palpándose a nivel del lóbulo izquierdo tumoración dolorosa de 2x3 cm con signos inflamatorios locales (hiperemia y eritema), sin fluctuación. Resto exploración física normal sin aspecto séptico. Pruebas complementarias: - Hemograma: Leucocitosis con neutrofilia, resto normal. - Bioquímica (Urgencias): Normal. PCR 130.6 mg/l. TSH y T4L normales. Ac. antitiroideos negativos. - Serologías: IgG CMV y VEB positivos con IgM negativos. IgG parotiditis positivo e IgG sarampión negativo. - Mantoux negativo. - Ecografía cervical: Imagen heterogénea mal definida que afecta LTI y parte del istmo, de contornos irregulares y vascularización periférica sugestiva de proceso infeccioso/inflamatorio, sin observar absceso. Numerosas adenopatías reactivas. - Interconsulta a ORL: Exploración normal. No se observa por nasofibro imagen de fístula de seno piriforme.

Evolución

A su ingreso, ante la sospecha de tiroiditis aguda supurativa, se inicia antibioterapia empírica con Amoxicilina-Clavulánico 100/12.5 mg i.v. a 100 mg/kg/día con evolución favorable. A los 7 días dada la buena evolución clínico-analítica (descenso reactantes de fase aguda) con mejoría ecográfica, se da de alta con antibioterapia oral completando un total de 4 semanas. En RMN post-tratamiento se aprecia pequeña área inflamada en tejido y musculatura pretiroidea izquierda (0,8cm x 0,6cm x 1.5cm) valorando si persistencia ecográfica considerar presencia de fístula congénita del seno piriforme.

Conclusiones / Recomendaciones

La tiroiditis aguda supurativa es una causa poco frecuente de tiroiditis. Su evolución es variable, desde potencialmente mortal a buena evolución con antibioterapia iv, como es el caso de nuestro paciente. Es esencial un diagnóstico precoz y una pronta instauración de la antibioterapia empírica y/o drenaje quirúrgico.

SP3/d2d3-209 Tiroides / Paratiroides**LACTANTE CON HIPERCRECIMIENTO Y ALTERACIÓN TIROIDEA ¿EN QUE DEBEMOS PENSAR?**

Bailen Vergara, A.⁽¹⁾, Espinosa Seguí, N.⁽¹⁾, Ruiz, L.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital Vega Baja, San Bartolomé. ⁽²⁾ Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción

El PHP es una entidad poco frecuente en pediatría caracterizada por insensibilidad a la acción de la PTH debido a mutaciones de inactivación en el gen GNAS. Se caracteriza por hipocalcemia-hiperfosfatemia con hiperparatiroidismo.

Descripción del caso / Evolución

Presentamos el caso de una lactante de 9 meses que consulta por alteración tiroidea (TSH 14.1mU/l y T4 libre 0.92ng/dl) y en la exploración física presenta hipercrecimiento con peso en +4.6DS y talla en + 3.25DS, facies de luna llena, raíz nasal ancha y hundida, cuello corto, braquidactilia, estrabismo/nistagmo, obesidad troncular y retraso psicomotor. Ante estos hallazgos se inicia tratamiento con levotiroxina y realizando diagnóstico diferencial con síndromes de hipercrecimiento con cariotipo, CGH array normal, síndromes de Beckwith-Wiedeman y MOMO negativos. Ante resultados anteriores negativos y objetivándose en su evolución un llamativo retraso mental con hipoplasia dental, sospechamos un pseudohipoparatiroidismo (PHP) encontrando en la analítica una parathormona (PTH) de 1890 pg/ml, fósforo de 9 mg/dl (valor) y calcemia de 7.3 mg/dl. Se solicita estudio genético de PHP detectándose una mutación *de novo* con cambio en heterocigosis en el gen GNAS (compatible con PHP la-fenotipo Osteodistrofia de Albright (OHA)). Se completa el estudio con TAC craneal objetivándose calcificaciones y se descarta la presencia de nefrocalcinosis y alteraciones óseas. Se asoció al tratamiento calcio, vitamina D y dieta baja en productos ricos en fósforo y se realizó screening de resistencia a otras hormonas que actúan a través de la proteína G (gonadotropinas, GHRH, glucagón, desmopresina), con resultado normal.

Conclusiones / Recomendaciones

Los pacientes con OHA presentan un fenotipo similar al descrito previamente y resistencia a la acción de la PTH y a otras hormonas que actúan a través de la proteína G (TSH, gonadotropinas, GH...). El tratamiento debe dirigirse a corregir las alteraciones con suplementos de calcio y vitamina D, dieta pobre en productos fosforados e hiperhidratación. En concreto en este caso llama la atención la singularidad en su expresividad clínica, al tratarse de una mutación *de novo*, además de ser variante no descrita que se asocia con talla alta y anomalías oculares.

SP3/d2d3-210 Tiroides / Paratiroides
ABSCESO TIROIDEO. UNA ENTIDAD MUY POCO FRECUENTE EN LA INFANCIA PERO NO IMPOSIBLE

Juste Ruiz, M.⁽¹⁾, Nso Roca, A.P.⁽²⁾, Ferrández Mengual, D.⁽¹⁾, Corbalán Díaz, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant.* ⁽²⁾ *Endocrinología Infantil, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant.*

Introducción

El alto contenido en yodo de la glándula tiroidea la hace altamente resistente a la infección por agentes bacterianos. Por este y otros motivos anatómicos, es excepcional la aparición de tiroiditis aguda supurativa y de abscesos tiroideos, sobre todo en el caso de los niños. Los pocos casos descritos son principalmente en pacientes adultos y el agente etiológico más frecuente es el *Staphylococcus aureus*. Se trata de un cuadro grave que se manifiesta con fiebre alta y dolor e inflamación a nivel cervical. La antibioterapia intravenosa y el drenaje quirúrgico son los tratamientos indicados.

Descripción del caso

Se trata de un niño de 3 años y 6 meses, sin antecedentes de interés, que acude a urgencias por fiebre de hasta 39°C de tres días de evolución, acompañada de dolor cervical. Había sido diagnosticado de faringoamigdalitis vírica 48 h antes, pero refieren difícil control de la fiebre y el dolor con antiinflamatorios y tumefacción dolorosa a nivel cervical anterior. A la exploración física, se objetiva tumefacción cervical dolorosa a nivel tiroideo, de consistencia dura. La analítica objetiva 18.800 leucocitos/mm³ (74% neutrófilos) y PCR de 11.67 mg/dl; T4L 0.91 ng/dl; TSH 2.11 mU/ml. Los anticuerpos antitiroideos resultaron negativos. La ecografía tiroidea revela una glándula tiroidea aumentada de tamaño a expensas del lóbulo tiroideo izquierdo (de 42 x 32 x 39 mm). La ecoestructura es heterogénea con incremento del flujo Doppler y con un absceso de 38 x 26 mm en el lado izquierdo. Se extrae toma para cultivo que resulta positivo para *Eikenella corrodens* y *Streptococcus constellatus*. Recibe tratamiento con cefotaxima y drenaje quirúrgico, con buena evolución posterior. El estudio de imagen con resonancia magnética descartó malformaciones asociadas y la función tiroidea permaneció normal.

Conclusiones

Son muy pocos los casos descritos en la literatura de absceso tiroideo, que resultan excepcionales cuando se trata de niños. La clínica inicial es de fiebre y dolor cervical que puede ser referido como odinofagia por lo que puede confundirse con una amigdalitis aguda. El empeoramiento clínico hacia un cuadro de infección grave acaba siendo el

motivo de diagnóstico, pero la demora en el inicio del tratamiento puede favorecer la aparición de complicaciones. La mayoría de veces, el agente etiológico es el *Staphylococcus aureus* y suelen existir malformaciones anatómicas asociadas. El caso descrito es, por tanto, una excepcionalidad. Es preciso incluir la tiroiditis aguda supurativa y el absceso tiroideo en el diagnóstico diferencial de las infecciones cervicales. Una sospecha y tratamiento precoces permiten evitar complicaciones más graves y pruebas diagnósticas y terapéuticas innecesarias.

SP3/d2d3-211 Tiroides / Paratiroides
CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN ADOLESCENTE CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Armero Bujaldón, C.⁽¹⁾, Segovia Ortí, R.⁽¹⁾, Minguez Vinardell, M.⁽²⁾, Castro Corral, L.⁽²⁾, Caimari Jaume, M.⁽¹⁾, Moreno Navarro, J.C.⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.* ⁽²⁾ *Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Comarcal de Inca, Inca.* ⁽³⁾ *Laboratorio Molecular de Tiroides, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

Introducción

El nódulo tiroideo es poco frecuente en pediatría, pero con mayor malignidad que en adultos. El factor de riesgo más importante es la exposición local a radiación, no obstante, debemos tener en cuenta otros como la dishormonogénesis.

Descripción del caso

Niña seguida en endocrinología por hipotiroidismo congénito. Sin antecedentes familiares de interés. Embarazo controlado, a término. Somatometría neonatal adecuada. El cribaje metabólico detecta hipotiroidismo congénito. TSH 281 µU/ml (0.73-4.77) Tiroxina libre (T4L) 0,14 ng/dl (0.68-2.53), Tiroglobulina 288 ng/ml (<112.8). Índice de Letarte 7.6 con somnolencia, problemas en la alimentación, llanto ronco, hipoactividad, estreñimiento y facies cretínica, macroglosia e hipotonía axial. Se descartó agenesia mediante gammagrafía tiroidea y ecografía que mostraron tiroides in situ. Inicia levotiroxina 10 mcg/ k/día con buena evolución, adecuada adherencia al tratamiento con normalización de niveles de TSH y crecimiento y desarrollo psicomotor adecuados. La reevaluación a los 3 años pone de manifiesto un hipotiroidismo congénito permanente con una gammagrafía normocaptante, con la sospecha de dishormonogénesis, se prosigue con tratamiento sustitutivo. El estudio genético no es concluyente.

Evolución del caso

A los 15 años se detecta nódulo asintomático en lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) de 3 cm sin adeno-

patías cervicales. Analítica con tiroglobulina 1532 ng/ml (N< 12.5); TSH 25µUI/ml (0.35-4.95), T4L 1,0 ng/dl (0.70-1.48), calcitonina < 2pg/ml. Analítica previas con niveles de TSH y T4 en rango. Ecografía tiroidea con nódulo en LTI de 1.5 x 2.5 x 3 cm, hipoecoico, hipervascularizado con patrón elastográfico II/IV. PAAF con citología negativa para malignidad compatible con nódulo folicular benigno. Se decide hemitiroidectomía izquierda. La anatomía patológica muestra un carcinoma papilar de tiroides (CPT) variante folicular de 2,2 cm con mínima invasión capsular y márgenes quirúrgicos muy focalmente afectados. Se completa tiroidectomía y vaciamiento central izquierdo profiláctico. No se halla malignidad en lóbulo tiroideo derecho. Estadío T2N0M0. Destaca un patrón multinodular en ambos lóbulos con atipia nuclear folicular compatible con bocio dishormonogénico. Postoperatorio sin incidencias. Profilaxis con calcio un mes sin hipoparatiroidismo posterior. A las 12 semanas rastreo con I-131 sin restos de patología tiroidea locoregional o a distancia. Presenta tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina negativos. Durante el primer año se realiza test de estimulación con TSHRH con tiroglobulina <0,04 ng/ml, indicando remisión de la enfermedad. Seguimiento posterior cada 6 meses con medición periódica de TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina así como ecografía tiroidea. Tras 3 años de seguimiento, ha presentado una excelente respuesta, sin evidencia de recidiva.

Conclusiones

Los mecanismos implicados en el desarrollo de CPT en la dishormonogénesis no están claros. El estímulo continuado de niveles elevados de TSH se ha visto involucrado en el desarrollo de nódulos, hiperplasia folicular y atipias en estos pacientes. De hecho, los cambios dishormonogénicos pueden mimetizar malignidad, constituyendo un reto su diagnóstico diferencial. En el caso de nuestra paciente, el buen control tiroideo disminuye la probabilidad de que éste pudiera ser el mecanismo fisiopatológico. Tampoco presentaba otros factores de riesgo conocidos. En la literatura existen varios casos publicados similares, con distintos defectos en la síntesis de hormonas tiroideas.

Recomendaciones

Es necesario el despistaje de cáncer en pacientes con nódulos tiroideos solitarios asintomáticos afectados de dishormonogénesis. Son necesarios más estudios para determinar su papel como factor de riesgo tumoral.

SP3/d2d3-212 Tiroides / Paratiroides NÓDULO TIROIDEO HIPERFUNCIONANTE. PRESENTACIÓN DE UN CASO

González Morlá, J.⁽¹⁾, Campos Martorell, A.⁽²⁾, Llobet Roma, M.⁽³⁾, Figueras Hernández, M.D.⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Comarcal de Palamós, Palamós-Girona. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital materno infantil Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ Anatomía patológica, Hospital Comarcal de Palamós, Palamós-Girona. ⁽⁴⁾ Radiología, Hospital Comarcal de Palamós, Palamós-Girona.

Introducción

El nódulo tiroideo se define como una lesión focal en forma de masa en el interior de la glándula tiroidea, de características y consistencia diferenciadas del resto del parénquima glandular. En comparación con la población adulta es una entidad poco frecuente en pediatría, pero con mayor riesgo de malignidad. Son más frecuentes en el sexo femenino y en época puberal más que en edades tempranas de la vida. Presentamos el caso de una paciente de 13 años con un nódulo tiroideo hiperfuncionante.

Descripción del caso

Adolescente de 13 años y 8 meses de edad, sin antecedentes previos de interés, que acude al centro de salud por hallazgo casual de tumoración cervical. Clínicamente asintomática. Se palpa lesión nodular de 2x3 cm de diámetro de consistencia quística en región cervical anterior derecha, sin signos inflamatorios locales. Se deriva al hospital del área para completar estudio. Antecedentes familiares: abuela materna hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo, resto sin interés para el caso. Antecedentes personales: embarazo de curso normal, parto a término, cesárea por SFA. PN 3500 g. Longitud 50 cm. Menarquia 11 años. Exploración física: Peso 53 Kg. Talla 160 cm. S5P5A2 TA 130/48 FC 85x'. Se palpa nódulo en LTD de 3.5x2.5 cm, móvil, de consistencia blanda, no doloroso a la palpación, sin adenopatías cervicales ni bocio. No disfagia. Resto sin interés. Analítica: TSH <0.008 mUI/L, T4L 1.16 ng/dL, T3L 5.52 pg/mL, Tiroglobulina 407 ng/mL, Calcitonina <1pg/mL, Anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-tiroperoxidasa negativos TSI <0.90 mUI/ml (VN <1.75). Ecografía cervical: nódulo sólido en lóbulo tiroideo derecho de 3.5x2.9x2.1 cm. Presenta abundante vascularización y área necroticoquística en su interior de 2.7x2 cm con contenido ecogénico (sangrado intranodular). PAAF: fondo serohemático con abundantes macrófagos con restos de hemosiderina intracitoplasmática compatible con contenido quístico. Bethesda I. Gammagrafía: muestra un bocio heteronodular del lóbulo tiroideo derecho con signos indirectos de hiperfunción. Ausencia de visualización del LTI (agenesia versus inhibición). Ante estos resultados se decide conjuntamente con cirugía pediátrica realizar hemitiroidectomía derecha que posteriormente no se realizó por decisión familiar.

Evolución

Se hace seguimiento clínico, ecográfico y analítico de la paciente durante 2 años en nuestro hos-

pital. Se mantiene clínicamente asintomática con ecografías que no muestran aumento del tamaño del nódulo tiroideo. Se realiza nueva PAAF con el mismo diagnóstico de Bethesda I. Función tiroidea con niveles de T4L siempre en rango de normalidad, con normalización de la T3L y TSH indetectable. A los 15 años y 10 meses consultan en otro centro Hospitalario de fuera del territorio español, donde realizan gammagrafía: Adenoma autónomo del lóbulo tiroideo derecho en fase pretóxica y administran radioiodo con I-131, 10 mCi(370 Mbq), con control posterior de la función tiroidea: T4L 0.87 ng/dL, T3L 3.00 pg/mL, TSH 1.44 mUI/mL. Le indican con posterioridad la posibilidad terapéutica de realizar inyección percutánea con etanol. Hasta el momento sigue con controles clínicos y ecográficos.

Conclusiones

El tratamiento del nódulo tiroideo es generalmente quirúrgico, realizado por un cirujano experto. En caso de adenoma se recomienda la nodulectomía o hemitiroidectomía homolateral seguida de tratamiento con L-tiroxina. En caso de absoluta certeza diagnóstica, el nódulo tiroideo benigno podría controlarse de forma clínica, mediante ecografías. Se realizará una nueva PAAF si no regresa o, sobre todo, si crece o surgen signos sospechosos. La inyección percutánea con etanol podría ser efectiva en nódulos con gran componente líquido.

SP3/d2d3-213 Tiroides / Paratiroides

CRIBADO DE HIPOTIROIDISMO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS O DE BAJO PESO, ¿QUÉ NOS APORTA?

Chueca Guindulain, M.J.⁽¹⁾, Moreno González, P.⁽¹⁾, Berrade Zubiri, S.⁽¹⁾, Durá Travé, T.⁽¹⁾, Ederri Sanz, M.⁽²⁾, Sierra Colomina, G.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ⁽²⁾ Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria, Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona. ⁽³⁾ Unidad de Neonatología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Los niños pretérminos (<33SG) o de bajo peso (<1500 gr) tienen niveles de hormonas tiroideas y TSH que se diferencian de los a término, y con peso adecuado. La inmadurez del eje H-H-T es la causa más frecuente. Pueden tener hipotiroxinemia del pretérmino, hipotiroidismo congénito "atípico" con elevación tardía de TSH o hipertirotrópinemia transitoria. No está bien definido cuándo y cómo hacer el cribado, ya que pueden tener elevaciones tardías de TSH hasta incluso 40-50 días de vida; la ESPE recomienda hacerlo a las 48-72 horas y repetirlo a los 15 días. Según comunidades autónomas se emplea TSH, o TSH y T4.

Objetivos

-Conocer los resultados del cribado en nuestra Comunidad, en la que la primera muestra se retrasa a los 5-7 días de vida (120-168 horas) y que se repite a los 15 días, con determinación de TSH y T4, entre 2016-2018. -Analizar el seguimiento de la función tiroidea en neonatología (control de TSH y FT4 a las 48 horas de vida, 15 días y posteriores controles según resultados), y la derivación a endocrinología en este grupo de pacientes, para estimar si el cribado recoge adecuadamente los RN con problemas tiroideos.

Material y métodos

-Se realiza el cribado a 14.743 RN, de ellos 161 son <33SG, o <1500grs. Se utilizan puntos de corte para TSH $\geq 10\mu\text{U/ml}$ y T4 6 y 20 $\mu\text{g/dl}$ como límites inferior y superior. Cuando el resultado es positivo, bien en la primera o en la segunda determinación, se repite de nuevo, y si continua positivo se deriva al paciente a consultas de Endocrinología Pediátrica. -Se revisan las historias clínicas de RN <33SG, o <1500grs que al alta de neonatología consta que tienen/han tenido alteraciones tiroideas y que siguen tratamiento o han precisado o no en algún momento tratamiento con L-tiroxina.

Resultados

Respecto al cribado, la muestra se realizó en menos de 120 horas de vida a 15 pretérminos o bajo peso, entre 120-168 horas de vida a 142 (88,2%) y >168 horas en 4 niños. En 15 de 161 (9%) el cribado fue positivo, con un 66% de falsos positivos (10 de 15), y se detectó hipotiroxinemia en 3 e hipotiroidismo en 2 niños, pendientes de clasificar en permanente o transitorio. Por otro lado, en neonatología 32 pretérminos (<33SG, o <1500grs) han tenido alterada su función tiroidea, 21 con hipertirotrópinemia transitoria (3 con tratamiento), 9 hipotiroxinemia (8 tratados por niveles muy bajos de FT4) y 2 hipotiroidismos "tardíos". Solamente 7 (21%) habían sido detectados por el cribado.

Conclusiones

- La variabilidad en los niveles de TSH y FT4 en los pretérminos o de bajo peso es tan alta, que dos determinaciones fijas de cribado no diagnostican a los neonatos con problemas tiroideos; se precisa evaluar los resultados a fin de caracterizarlos y analizar las discrepancias encontradas.
- Hay que replantearse la realización del cribado en estos niños, tanto en cuanto al momento de realización de la muestra inicial como al protocolo de seguimiento (repetición de muestras de cribado) y ámbito de realización (programas de cribado o unidades clínicas); podría valorarse hacer el cribado a las 48-72 horas de vida, y los controles posteriores en las unidades de neonatología.

SP3/d2d3-214 *Tiroides / Paratiroides* CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN QUISTE DEL CONDUCTO TIROGLOSO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Mora Sitjá, M.⁽¹⁾, De La Mata Navazo, S.⁽²⁾, Sentchordi Montané, L.⁽³⁾, Gete García, P.⁽³⁾, Cerdá Berrocal, J.⁽²⁾, Rodríguez Arnao, M.D.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Unidad Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁽³⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Introducción

El quiste del conducto tirogloso (QCT) es la malformación congénita cervical más frecuente, representando el 70% de las masas cervicales anteriores en la infancia. Sin embargo, el cáncer de tiroides diagnosticado en un quiste tirogloso presenta una prevalencia inferior al 1% de todos los QCT. Existen pocos casos pediátricos publicados en la literatura. La histología tumoral más frecuente es el carcinoma papilar y el diagnóstico suele establecerse con el análisis anatomopatológico posterior a la resección del quiste. Estos tumores tienen un carácter multifocal, existiendo cáncer de tiroides concomitante en el 11-40% de los casos según las series. El tratamiento de carcinoma de tiroides en quiste tirogloso está poco estandarizado, disponiendo únicamente de recomendaciones grado C. La resección del quiste mediante técnica de Sistrunk seguido de tiroidectomía total es el tratamiento clásico, sin embargo, varias publicaciones abogan por una actitud conservadora realizando la tiroidectomía únicamente en determinados casos (histología de mal pronóstico, extensión locorregional -incluida invasión de la cápsula del quiste- o pacientes de alto riesgo). Asimismo, la resección ganglionar y la terapia con radioyodo son alternativas en el tratamiento de estadios avanzados.

Descripción del caso

Niño de 12 años sin antecedentes personales de interés consulta por una masa cervical anterior de 4 meses de evolución, no dolorosa, sin signos inflamatorios asociados. Se realiza una ecografía cervical en la que se evidencia una glándula tiroidea de morfología normal, y una lesión quística compatible con un quiste del conducto tirogloso. Se realiza un TAC cervical que corrobora dicho hallazgo, sin objetivarse adenopatías ni extensión local. La función tiroidea es normal. Se realiza una resección del quiste mediante la técnica de Sistrunk objetivándose una histología compatible con un carcinoma papilar de tiroides sobre quiste de conducto tirogloso. La lesión mide 17 mm de diámetro máximo e invade 1 mm la pared del quiste, márgenes quirúrgicos libres, no se evidencia extensión locorregional. Se realiza posteriormente tiroidectomía total sin vacia-

miento ganglionar. El estudio anatomopatológico informa de tejido tiroideo de características morfológicas habituales sin signos de malignidad. Actualmente el paciente realiza tratamiento con levotiroxina y seguimiento en consulta, sin incidencias.

Conclusiones

El carcinoma papilar de tiroides en los quistes de conducto tirogloso es una entidad infrecuente en la edad pediátrica. El tratamiento está poco estandarizado y el manejo una vez se ha completado la resección del quiste es controvertido. Varios estudios en población adulta muestran un porcentaje no desdeñable de pacientes con carcinoma del conducto tirogloso y ecografía tiroidea normal, que tras someterse a la tiroidectomía posterior a la intervención de Sistrunk presentan carcinoma de tiroides concomitante. A pesar de algunos grupos abogan por realizar tiroidectomía únicamente en determinados casos, su carácter multifocal y el bajo riesgo de complicaciones de la cirugía tiroidea pediátrica en centros de referencia nos hace partidarios de realizar tiroidectomía total a todos los pacientes. La evaluación de cohortes más amplias podría ayudar en apoyar esta recomendación.

SP3/d2d3-215 *Tiroides / Paratiroides* REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Ferrández Mengual, D.⁽¹⁾, Nso Roca, A.P.⁽¹⁾, Corbalán Díaz, A.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante.

Objetivos

El hipertiroidismo es una patología poco frecuente en la edad pediátrica. La enfermedad de Graves-Basedow es causa de hipertiroidismo en la infancia en más del 90% de los casos. Se trata de una enfermedad de origen autoinmune producida por la aparición anticuerpos estimulantes del receptor de TSH. Su incidencia se incrementa a lo largo de la infancia, con un pico entre los 11 y los 15 años. La enfermedad de Graves es más frecuente en niños con otras patologías autoinmunes o con historia familiar de patología tiroidea autoinmune. Existen muy pocos estudios que analicen las características de niños y adolescentes con esta enfermedad en nuestro medio. El objetivo de este trabajo es revisar las particularidades clínicas y evolutivas de la enfermedad de Graves-Basedow en la edad pediátrica.

Material y métodos

Analizamos datos clínicos, analíticos, ecográficos, epidemiológicos y evolutivos de los pacientes pediátricos con enfermedad de Graves-Basedow del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Realizamos un estudio observacional de cohortes con recogida de datos retrospectiva, incluyendo los pacientes atendidos por hipertiroidismo desde octubre 2008 hasta diciembre 2018. Entre las variables analizadas incluimos los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos de los pacientes.

Resultados

En el estudio se incluyeron un total de 10 pacientes, 9 niñas y un niño, con una edad media al diagnóstico de 9,9 años (5-14 años). El principal motivo de consulta fue la detección de T4 elevada en una analítica sanguínea, bien por sintomatología hipertiroides en un 40% de los casos, por cefaleas recurrentes en un 30% o en una analítica realizada por otro motivo en el 30% de los casos restantes. El 20% de los pacientes presentaban otra patología autoinmune al diagnóstico. En la analítica inicial, el 90% de los pacientes presentaba hipertiroidismo y tan sólo un 10% se encontraban eutiroideos con anticuerpos positivos. El 60% presentaba positividad de los anticuerpos contra el receptor de la TSH (TSI) al diagnóstico. A la exploración física, el 60% de los pacientes presentaba bocio y sólo el 10% exoftalmos. El 80% de los pacientes recibieron tratamiento inicialmente con metimazol que se combinó con propranolol en el 60% de los casos. De todos los pacientes que requirieron tratamiento, el 50% recibió tratamiento con radioyodo posteriormente ante la no remisión de la enfermedad. Ningún paciente fue sometido a cirugía. Respecto a la tolerancia al tratamiento con metimazol, sólo uno de los pacientes desarrolló agranulocitosis durante el tratamiento con metimazol.

Conclusiones

La enfermedad de Graves-Basedow es más frecuente en niñas. La mayoría presenta clínica de hiperfunción tiroidea junto con bocio en el momento del diagnóstico. Existen 3 opciones terapéuticas: fármacos antitiroideos, radioyodo y cirugía, no habiendo clara unanimidad sobre la mejor opción. La principal elección en la infancia como primera medida terapéutica la constituyen los antitiroideos combinados con betabloqueantes como tratamiento sintomático. Es necesario un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para valorar la evolución de la enfermedad y detectar la aparición de patologías asociadas.

SP3/d2d3-216 Tiroides / Paratiroides REVISIÓN DE LOS CASOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN NUESTRO HOSPITAL DURANTE 2018

García Muro, C.⁽¹⁾, Toledo Gotor, C.⁽¹⁾, Ibiricu Lecumberri, A.⁽¹⁾, Kortabarria Elguero, M.⁽¹⁾, García Navas, P.⁽¹⁾, Ruiz Del Campo, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción y objetivos

El hipotiroidismo congénito (HC) se produce por una disminución de la actividad de las hormonas tiroideas a nivel tisular. La no detección de esta patología conlleva un importante daño neurológico con discapacidad asociada. Su incidencia es de 1:2000-3000 recién nacidos en series internacionales, y coincide con los datos publicados en España. El programa de detección precoz del HC representó un gran avance en la Pediatría. Nuestro objetivo es revisar los casos de elevación de TSH en las pruebas de cribado metabólico neonatal en nuestro hospital durante 2018 y determinar en cuántos de ellos se confirma la presencia de HC.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo. Se revisaron historias clínicas de pacientes con elevación de TSH en el cribado metabólico neonatal desde enero hasta diciembre de 2018. Se recogieron datos relacionados con la gestación y el parto, además de los datos analíticos posteriores y del seguimiento clínico en consulta de los casos encontrados. Durante el año 2018 nacieron 1878 niños en nuestro hospital, de los cuales en 6 presentaron elevación de la TSH en el cribado metabólico. La media de edad gestacional en estos casos fue de 39,61 semanas (DE $\pm 1,32$) con un pH de cordón medio de 7,29 (DE $\pm 0,029$), así como una media de peso al nacimiento de 3325 gramos (DE ± 525). Todos los pacientes se encontraban asintomáticos. Los resultados obtenidos en la muestra de sangre en papel de filtro fueron confirmados mediante analítica en sangre venosa. En esta segunda determinación, se halló elevación de TSH por encima de 10 mU/mL únicamente en 3 (50%) de los casos. La media de TSH en los casos alterados fue de 18,3 mU/mL (DE $\pm 5,4$), encontrándose valores de T4 dentro de los rangos de normalidad en todos ellos (media 1,62 $\pm 0,39$). Los valores de tiroglobulina y los anticuerpos antitiroideos fueron negativos en los 3 casos. Se instauró tratamiento con L-tiroxina a dosis de 10-15 mcg/kg/día, con normalización de las cifras de TSH en las 2 semanas posteriores. La ecografía tiroidea, que se realizó en los 3 pacientes, fue normal en todos los casos. Sólo en uno de los neonatos se solicitó gammagrafía tiroidea, sin encontrarse alteraciones significativas. Aquellos casos en los que no se confirmó la elevación de TSH en la analítica de control, se etiquetaron de hipertirotropinemia transitoria y fueron dados de alta.

Conclusiones

El 50% de los casos de elevación de TSH en la prueba de cribado metabólico realizados en nuestro centro en 2018 fueron casos confirmados de HC. La incidencia de HC en nuestro centro durante el año 2018 ha sido de 0,16%, mayor que lo descrito en la bibliografía. En el HC el tratamiento

con L-tiroxina, como se hizo en los 3 casos descritos, debe iniciarse lo antes posible, sin ser retrasado para realizar exploraciones diagnósticas complementarias. Puede añadirse un máximo de 3 citas bibliográficas. Rodríguez Sánchez A, et al. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.002>. Bezen D, Dilek E, Torun N, et al. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatric Ars*. 2017;52:8591.

SP3/d2d3-217 Tiroides / Paratiroides

HIPERTIROIDISMO NEONATAL POR ENFERMEDAD DE GRAVES MATERNA

Pérez Mohand, P.P.⁽¹⁾, Gómez Cano, M.A.⁽¹⁾, Lázarro Rodríguez, I.⁽¹⁾, Martínez López, M.D.⁽²⁾, López Maestro, M.⁽³⁾, Garzón Lorenzo, L.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.* ⁽²⁾ *Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.* ⁽³⁾ *Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

Introducción

El hipertiroidismo neonatal se debe, en la mayoría de los casos, al paso transplacentario de anticuerpos antirreceptor de TSH en contexto de enfermedad de Graves materna durante el embarazo. Solo el 1-5% de los fetos y recién nacidos desarrollan hipertiroidismo, que es autolimitado (3-12 semanas) pero puede ser grave y tener efectos negativos en el neurodesarrollo.

Descripción del caso

Recién nacido, prematuro de 29+4 semanas. Embarazo controlado, sospecha de cierre precoz del ductus de etiología desconocida, sin repercusión fetal. Hipertensión arterial materna en tratamiento con metildopa. Enfermedad de Graves materna diagnosticada al inicio del embarazo, con autoinmunidad positiva e irregular cumplimiento del tratamiento. Parto espontáneo, apgar 7/8, no precisó reanimación, presentó distrés respiratorio inmediato y se estabilizó con BIPAP. Peso adecuado para la edad gestacional (1280g: p43, -0,18DE), fenotipo normal y exploración física y neurológica normales. Cribado metabólico normal. Desde el tercer día de vida presenta irritabilidad, taquicardia y febrícula mantenida, realizando picos febriles diarios. Se descarta infección, cardiopatía (hipertensión pulmonar leve como único hallazgo), abstinencia y alteraciones neurológicas. Se solicitan hormonas tiroideas, dado el antecedente materno, y el paciente presenta hipertiroidismo primario (TSH < 0.005 µIU/ml, T4L 24.1 T4L ng/dl, T3 23.0.3 pg/ml) con anticuerpos antirreceptor TSH positivos (29.9U/L). Se inicia tratamiento con carbimazol (0,3 mg/kg/día) y

propranolol (0,5 mg/kg/día). Evolucionó adecuadamente en los tres primeros días, con mejoría rápida de la clínica y notable descenso del valor de T4 y T3 libres por lo que se disminuye progresivamente la dosis de carbimazol hasta suspender el tratamiento a los 38 días. Tras ello desarrolla hipotiroidismo central, por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina. Los anticuerpos anti TSH son negativos a los 2 meses de vida.

Conclusiones / Recomendaciones

Ante un neonato cuya madre ha tenido enfermedad de graves debemos investigar los anticuerpos antirreceptor de TSH de la madre durante el embarazo. Si son negativos es poco probable que el recién nacido desarrolle hipertiroidismo, mientras que si son positivos el niño debe ser evaluado entre los tres y los cinco días de vida (o antes si hay sintomatología) por el riesgo de alteraciones de la función tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo si la madre estaba en tratamiento con antitiroideos durante el embarazo). El nivel de anticuerpos antirreceptor de TSH en el tercer trimestre en la madre puede ser un buen predictor del riesgo de desarrollar hipertiroidismo en el niño. El momento de inicio de los síntomas en el recién nacido y su gravedad dependerá del tratamiento materno y de la presencia y nivel de anticuerpos antirreceptor de TSH en la madre. Cualquier neonato que presente hipertiroidismo bioquímico con repercusión clínica debe comenzar tratamiento antitiroideo con metimazol (0.25-1mg/kg/día) y tratamiento sintomático si es necesario, con propranolol. Si los síntomas no se controlan se puede añadir yodo, en forma de Lugol, o glucocorticoides. Dicho tratamiento puede desencadenar hipotiroidismo central, que es transitorio, pero precisa tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En algunos niños el hipotiroidismo es permanente, debido a que la exposición prenatal a niveles elevados de hormonas tiroideas en el hipotálamo y la hipófisis impide su adecuado desarrollo.

SP3/d2d3-218 Tiroides / Paratiroides

SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS. NUESTRA EXPERIENCIA

Carmona Ponce, J.D.⁽¹⁾, Geniz Díaz, I.⁽²⁾, Rodríguez León, B.⁽²⁾, Sánchez Vicente, I.⁽²⁾, Espino Aguilar, R.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Unidad de endocrinología pediátrica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.* ⁽²⁾ *Hospital Universitario de Valme, Sevilla.*

Introducción

Se conoce como resistencia a hormonas tiroideas a un grupo de síndromes de causa genética que consisten en la disminución de la sensibilidad tisular a dichas hormonas. Fue descrito por

primera vez en 1967 y es causado en su forma clásica por mutaciones en el gen THR, localizado en el cromosoma 3. En un 85% de los casos se demuestran mutaciones en el gen THR (descritas más de 100 diferentes). En el 15% de casos restantes no se encuentran mutaciones y se cree que se deben a mutaciones en los genes que codifican los cofactores que interactúan con el receptor. Sigue una herencia autosómica dominante con la excepción del caso original descrito por Refetoff. La incidencia del RTH es baja: 1:40.000-50.000 nacidos vivos, y su expresión clínica es variable. Presentamos 4 casos seguidos en nuestra consulta.

Descripción del caso

Caso 1: Paciente mujer de 10 años remitida a nuestra consulta desde atención primaria por retraso de crecimiento, sensación de palpitaciones y sospecha analítica de hipertiroidismo. Antecedentes familiares de patología tiroidea no filiada en madre y tía materna. Analítica TSH 3,7 (0,12-5,00); T4L 2,96 ng/dl (0,80-1,80), T3L 8,81 pg/ml (2,30-4,20). Anticuerpos antitiroideos negativos. No presenta bocio. Ecografía tiroidea normal. Somatometría normal y desarrollo puberal acorde con su edad. Se inicia estudio familiar. Actualmente asintomática y sin tratamiento.

Caso 2: Prima de Caso 1. Paciente mujer de 11 años, asintomática, que en analítica de estudio familiar presenta los siguientes resultados. Analítica TSH 4,7; T4L 2,88 ng/dl, T3L 7,28 pg/ml. Anticuerpos antitiroideos negativos. No presenta bocio. Ecografía tiroidea normal. Actualmente asintomática y sin necesidad de tratamiento. Tras su caso, se diagnostica a la madre, tía y abuela materna de síndrome de resistencia a hormonas tiroideas.

Caso 3: Paciente mujer de 8 años remitida desde atención primaria por patología tiroidea no filiada. Se detectó como hallazgo en analítica rutinaria Analítica TSH 2,52; T4L 3,21 ng/dl. Anticuerpos antitiroideos negativos. Se solicita estudio genético que confirma síndrome de resistencia a hormonas tiroideas. Durante el seguimiento mantiene mismo patrón hormonal. En ecografía tiroidea nódulo tiroideo derecho que se interviene sin incidencias. Presenta marcada ansiedad situacional, por lo demás asintomática.

Caso 4: Paciente varón de 12 años remitido a nuestra consulta tras haber sido su madre diagnosticada genéticamente de síndrome de resistencia a hormonas tiroideas. Se encuentra asintomático. En analítica solicitada presenta TSH 2,96, T4L 1,14; T3L 4,81. Anticuerpos antitiroideos negativos. No se realiza estudio genético de confirmación dado su patrón hormonal y el diagnóstico genético materno confirmado.

Conclusiones / Recomendaciones

Se debe sospechar síndrome de resistencia a hormonas tiroideas en pacientes que presentan niveles séricos elevados de T3 y T4 con valores de TSH normales o elevados. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético-molecular. Los pacientes con síndrome de resistencia a hormonas tiroideas que presentan eutiroidismo compensado no precisan tratamiento. Aquellos con hipotiroidismo requieren tratamiento sustitutivo con levotiroxina, y aquellos que presentan síntomas de hipertiroidismo, responden a la administración de betabloqueantes.

SP3/d2d3-219 Gónadas

QUISTE DE OVARIO PRODUCTOR DE ESTRÓGENOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ríos Gómez, P.⁽¹⁾, García Sánchez-Montejo, F.⁽¹⁾, De La Vega Jiménez, F.⁽¹⁾, Arias Novas, B.⁽¹⁾, Martínez-Villasante Alemán, A.⁽¹⁾, Muñoz Gómez, C.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital de la Zarzuela, Madrid.

Introducción

Los quistes de ovario, aunque infrecuentes en la edad pediátrica, pueden ser causa de pubertad precoz en caso de ser hormonalmente activos. Es fundamental realizar un diagnóstico diferencial con tumores malignos para así evitar ooforectomías innecesarias. Los quistes ováricos son, en su mayoría, benignos, lo que permite realizar seguimiento clínico y ecográfico siendo muy poco frecuente el tratamiento quirúrgico de estas lesiones.

Descripción del caso / Evolución

Niña de 5 años y medio, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude a consultas de Endocrinología infantil por presencia de botón mamario de un mes de evolución, sin pubarquia ni axilarquía. En la exploración física destaca un Tanner A1, P1, S2, con botón mamario bilateral de 1,5 cm de diámetro, R0. Se solicita edad ósea (acorde con edad cronológica), ecografía abdomino-pélvica (destaca imagen quística en ovario derecho de 45x32 mm) y analítica (estradiol elevado, junto con FSH y LH bajas). El test de Luforán no muestra activación del eje hipotálamo-hipofisario. Dentro del estudio de pubertad precoz y, ante la edad de la paciente, se realiza RM craneal que no muestra alteraciones. Ante la presencia de una masa ovárica, se completa estudio con marcadores tumorales (negativos) y, dado que no presenta signos de malignidad, se realizan controles mediante ecografías ginecológicas. Se observa disminución progresiva del quiste hasta su desaparición a los 5 meses del diagnóstico, con desaparición simultánea de la telarquía.

Conclusiones / Recomendaciones:

Presentamos el caso de un quiste ovárico productor

de estrógenos, con resolución espontánea. Los quistes ováricos forman parte de la probable etiología de la pubertad precoz periférica. El diagnóstico se realiza mediante ecografía, pero, si existen signos de desarrollo sexual, como la telarquia en el caso que presentamos, es fundamental iniciar el estudio de una probable pubertad precoz, así como seguimiento estrecho por la posibilidad de desarrollarla en cualquier momento de la evolución. El manejo de los quistes ováricos depende de las características ecográficas del mismo y de las manifestaciones clínicas. Si la masa es quística, no complicada (sin septos, áreas sólidas o calcificaciones) se puede realizar seguimiento ecográfico hasta la resolución siempre que la paciente permanezca asintomática. Los quistes ováricos productores de estrógenos pueden provocar síntomas de pubertad precoz, con desarrollo de botón mamario y/o episodios de hemorragia vaginal. La importancia del manejo adecuado de los mismos radica en evitar extirpaciones innecesarias del ovario. La mayoría de los quistes ováricos en la infancia son benignos y no precisan tratamiento quirúrgico, únicamente controles ecográficos. Este seguimiento, clínico y ecográfico, puede realizarse si el quiste es claramente de origen ovárico, de aspecto simple, la paciente está asintomática y los marcadores tumorales son negativos. Las posibles complicaciones de los quistes ováricos son la malignización y la torsión ovárica, más frecuente a mayor tamaño del quiste. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento quirúrgico en los quistes complejos (por su probabilidad de malignizar), los quistes mayores de 9 cm y aquellos que no regresan en 6 meses. Los quistes mayores de 3,2 cm de diámetro tienen riesgo de provocar una torsión ovárica, por lo que se puede realizar aspiración por laparoscopia.

SP3/d2d3-220 Gónadas

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A ANDRÓGENOS EN PERIODO NEONATAL

Alcaide Jiménez, R.⁽¹⁾, Martínez Hernández, I.⁽¹⁾, Martos Tello, J.M.⁽²⁾, Escribano Muñoz, A.⁽²⁾, Romero Egea, M.J.⁽²⁾.

⁽¹⁾ *Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.* ⁽²⁾ *Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

Introducción

El síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (SIA completo) o síndrome de Morris presenta una prevalencia de 1 cada 20.000 a 64.000 recién nacidos varones. Se trata de un trastorno del desarrollo sexual, caracterizado por la presencia de genitales externos femeninos en un individuo 46XY con desarrollo testicular normal, pero ausencia de

derivados mullerianos y falta de respuesta androgénica. Es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen AR (Xq11-12) que codifica el receptor de andrógenos.

Descripción del caso

Recién nacido valorado por Cirugía Infantil por la presencia de hernia inguinal bilateral. Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: Embarazo conseguido mediante fecundación in vitro de curso normal. Nace a término mediante cesárea programada por placenta previa. En el acto quirúrgico se descubre la presencia de ambas gónadas adheridas al saco herniario en su parte distal con aspecto macroscópico de testículo, por lo que se toma biopsia intraoperatoria de la gónada derecha siendo el estudio microscópico compatible con parénquima testicular. Se mantienen ambas gónadas intraabdominales. Ante dicho hallazgo y la presencia de genitales externos femeninos normales se sospecha un síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Se realiza valoración ecográfica de genitales internos, sin conseguir visualizar ni útero ni ovarios. Presenta cariotipo masculino: 46 XY. Se amplía estudio con analítica hormonal completa que descarta patología suprarrenal: ACTH 86.5 pg/ml, cortisol basal 3.6 mcg/dl, SDHEA 12 mcg/100ml, aldosterona 932 pg/ml, actividad renina plasmática 16 ng/ml/h, 17-OH-progesterona 1.3 ng/ml. Determinación basal de hormonas sexuales: LH<0.3 mUI/ml, FSH 1.5 mUI/ml, estradiol <5pg/ml, testosterona total 0.32 ng/ml. Valor de hormona antimulleriana de 70.3 ng/ml que indica funcionalidad de las células de sertoli. Se solicita estudio molecular del gen AR para confirmación genética.

Evolución y resultados

Se trata de una forma completa, con genitales externos femeninos normales, por lo que no existe dilema en la asignación del sexo. Se ha planteado la realización de la gonadectomía postpuberal, para favorecer la feminización por la producción estrogénica testicular y la conversión periférica de los andrógenos a estrógenos. Además, en estudio microscópico, la detección de la proteína OCT3/4 (implicada en la pluripotencialidad de las células germinales) determina la presencia de alguna célula germinal inmadura y ausencia de tejido disgenético, siendo bajo el riesgo de malignidad.

Recomendaciones

El SIA completo suele diagnosticarse en la etapa adulta por la presencia de amenorrea primaria, suponiendo un 10% de las causas de amenorrea primaria. El diagnóstico precoz, como en nuestro caso, por la presencia de hernia inguinal, es menos frecuente. Una vez confirmado el diagnóstico, es fundamental establecer bien el protocolo para asignar el sexo, determinar el momento de la gonadec-

tomía e inicio de tratamiento hormonal sustitutivo y la necesidad de correcciones quirúrgicas, dadas las implicaciones psicosociales que tiene este proceso en el paciente.

SP3/d2d3-221 Gónadas

URTICARIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE GnRH, ESTUDIO Y TRATAMIENTO ALTERNATIVO EFECTIVO

Pérez Sánchez, J.⁽¹⁾, Corripio Collado, R.⁽¹⁾, Bonet Alcaina, M.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Medicina Pediàtrica, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell. ⁽²⁾ Medicina Pediàtrica, Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción

El tratamiento con análogos de GnRH se utiliza desde 1980 de forma efectiva para los pacientes diagnosticados de pubertad precoz central. Es un tratamiento en general bien tolerado, aunque en algunos casos y de manera excepcional puede desencadenar una reacción anafiláctica. En caso de anafilaxia se recomienda suspender el tratamiento del análogo utilizado, y evitar el uso de los otros análogos de gonadotropinas. Presentamos el caso de una paciente con una reacción urticariforme al tratamiento con un análogo de GnRH y como se pudo continuar el tratamiento después de estudiar su respuesta alérgica al medicamento.

Descripción del caso

Niña de 6 años sin antecedentes alérgicos conocidos que inicia telarquia progresiva y presenta una respuesta positiva al test de estimulación mediante LHRH, diagnosticándose de pubertad precoz central. Dada la posible afectación de talla final (talla al diagnóstico 118cm, -1SD), se indica tratamiento con triptorelina (Gonapeptyl Depot®). A las 3 horas de la segunda administración presenta una urticaria generalizada que requiere tratamiento con corticoides y antihistamínicos. Previo a la siguiente administración se realiza estudio de alergia mediante prick cutáneo e intradermorreacción y al ser éstas negativas, prueba de provocación con la medicación diluida y finalmente con el resto de medicación. A las 5 horas posteriores al tratamiento vuelve a presentar eritema facial, esta vez más leve. Para la administración de la cuarta dosis se realiza premedicación y control en hospital y aun así presenta erupción urticariforme en cara y brazos. Posteriormente se decide cambiar la presentación del medicamento por Decapeptyl Mensual® (triptorelina) con premedicación y en ambiente hospitalario controlado sin observar reacciones en el tratamiento.

Conclusiones

Aunque las reacciones anafilácticas son potencialmente peligrosas y se han de vigilar en los

tratamientos con análogos de GnRH, no todas las reacciones alérgicas al tratamiento son severas. Un correcto estudio de alergia a medicamentos puede ayudar a descartar reacciones peligrosas y ofrecer alternativas en los tratamientos con análogos de GnRH necesarios.

SP3/d2d3-222 Gónadas

CARACTERÍSTICAS DE UNA POBLACIÓN DE 311 PACIENTES DE AMBOS SEXOS CON SIGNOS PUBERALES DE APARICIÓN TEMPRANA. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Ventura Wichner, P.S.⁽¹⁾, Herrero, X.⁽¹⁾, Llorca, M.L.⁽¹⁾, Magistris, A.⁽¹⁾, Bosch, Z.⁽¹⁾, Torres, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital de Nens de Barcelona, Barcelona.

Objetivo

Valorar características antropométricas, bioquímicas y estudios de imagen (edad ósea, ecografía pélvica y RMN) en pacientes que consultaron al servicio de endocrinología del hospital derivados por pediatras de cabecera por sospecha de adelanto puberal.

Metodología

Estudio descriptivo retrospectivo a partir de revisión de historias clínicas, con primera consulta entre el 2010 y 2018. Búsqueda a partir de palabra clave en el diagnóstico: pubertad. Se separaron a los sujetos en 6 grupos: telarquia precoz involucionada, telarquia precoz no progresiva, pubertad precoz central (PPC), pubertad precoz periférica (PPP), pubertad adelantada y pubertad adelantada rápidamente evolutiva. Como criterio de exclusión se consideró el hecho de no acudir al seguimiento. Análisis estadístico por SPSS 23.

Resultados

Se valoraron 311 sujetos (14 varones, 297 mujeres) que, derivados por sus pediatras, asistieron por primera vez a la visita del servicio de endocrinología con una edad media de 7,8 años (IC95%: 7,7-8). la distribución de sujetos fue: telarquia precoz involucionada (n=25), telarquia precoz no progresiva (n=19), PPC (n=156), PPP (n=3), pubertad adelantada (n=88) y pubertad adelantada rápidamente evolutiva (n=20). Entre aquéllos que presentaban pubertad precoz los varones tenían edad media en la primera visita de 8,7 años (IC95%: 7,8-9,5), y mujeres con edad media de 7,7 años (IC95%: 7,5-8). Existen diferencias significativas en cuanto a la edad ósea al diagnóstico (más adelantada en las pubertades precoces centrales y las pubertades adelantadas rápidamente evolutivas). Existe una asociación estadísticamente significativa entre pubertad precoz y el hecho de ser adoptado (X²: 11,262; p:0,046). La LH a las 3 horas del test GnRH fue superior significativamente en el grupo de PPC

(valor medio de LH 14UI/L; IC95%: 11,5-16,6) frente a los demás. Se encontraron pacientes que no cumplían los criterios clásicos del diagnóstico de PPC en el test de Procrín y sin embargo presentaron características clínicas en el seguimiento que llevaron al diagnóstico. RMN: asociación significativa entre tener hallazgos en RMN y presentar PPC (X²:38,262; p: 0,000), sin embargo, hubo pacientes con pubertad adelantada en los cuáles se encontraron hallazgos en la resonancia. Recibieron tratamiento el 69% de los pacientes con PPC y el 17,6% de las pubertades adelantadas, contabilizando aquí las formas rápidamente progresivas.

Conclusiones

Se presentan los datos de una población de niños de ambos sexos con manifestaciones clínicas sugestivas de adelanto puberal evaluados y seguidos entre los años 2010 y 2018. Los resultados coinciden con los descritos en estudios previos.

SP3/d2d3-223 Displasias óseas

TALLA BAJA SECUNDARIA A DISPLASIA ÓSEA POR MUTACIÓN EN PRKAR1A

Riego Ramos, M.J.⁽¹⁾, Santos, M.Á.⁽¹⁾, Haza, M.⁽²⁾, Morales Pérez, C.⁽¹⁾, Macías, F.J.⁽¹⁾, E Heath, K.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. ⁽²⁾ Instituto de Genética Medica y Molecular (INGEMM) y Unidad multidisciplinar de Displasias Esqueléticas, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

Las causas más frecuentes de talla baja disarmónica son las displasias esqueléticas, cuya incidencia es de aproximadamente 15.7/100.000 nacimientos. La evaluación genética de este gran grupo de patologías se realiza actualmente mediante estudios moleculares masivos, usando tecnología de secuenciación de nueva generación. La acrodisostosis es una condición autosómica dominante causada por mutaciones en el gen de la fosfodiesterasa 4D (*PDE4D*) o en el gen *PRKAR1A*. Se caracteriza habitualmente por disostosis facial con hipoplasia nasal, braquidactilia severa con metatarsianos y metacarpianos anchos y cortos, edad ósea avanzada, talla baja, resistencia a múltiples hormonas (como la PTH y la TSH) y posible afectación neurológica. En las radiografías, las epífisis adoptan una apariencia crónica, la maduración esquelética está acelerada y estas alteraciones pueden estar ya presentes al nacimiento o poco tiempo después.

Descripción del caso

Paciente de 7,8 años derivado a los 4 años de edad para estudio por hipotiroidismo y retraso pondoestatural. AP: RNAT. Peso: 3070 grs. Talla 47 cm. AF: Madre con talla de 157 cm, braquidactilia

en ambas manos con metatarsianos anchos y cortos, acortamiento falanges (más marcado en 5o dedo). Hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo desde los 21 años. Talla paterna: 162 cm. Abuela materna hipotiroidea y con manos similares. Examen Físico a los 4 años: peso 12.7 kg, talla: 91 cm (SDS: -3. DS); talla sentado/talla bipedestación: 0.53 cm, IMC: 15.3, paladar ojival, retromicrognatia, braquidactilia, manos toscas, acortamiento de quinto dedo de ambas manos y remolino frontal. Pruebas complementarias: TSH de 14.6 mUI/ml y t4 libre de 0,9 U/ml, yoduria y ecografía tiroidea normales. Hemograma con perfil bioquímico completo, suprarrenal, hipofiso-gonadal, serología de gluten: normal. GH: 15ng/ml. Somatomedina C: 51ng/ml. En la RNM hipófisis: malformación de Arnold Chiari tipo1. El cariotipo es 46XY y el gen *SHOX*: negativo. En el mapa óseo se apreciaba un retraso de la maduración del centro de osificación del carpo y la mano. Metacarpos y falanges cortas más llamativo en 5o dedo de ambas manos, resto normal. aCCGh: normal. Mediante el panel de NGS de displasias se detecta una mutación en heterocigosis c.913c>T (p.ARG305 Cys) en el gen *PRKAR1A* en nuestro paciente y su madre. Las mutaciones en este gen en heterocigosis se asocian a acrodisostosis tipo 1 con o sin resistencia hormonal. En el momento actual el paciente presenta un desarrollo neurológico normal, con una talla de 114 cm (SDS: -2.59 DS), un retraso en la edad ósea de 18 meses y función tiroidea controlada con 30 mcg de levotiroxina con nivel de Somatomedina C e IGBP3 en límite bajo de la normalidad.

Conclusiones

- Presentamos un caso atípico de acrodisostosis tipo I con resistencia hormonal, no presentando muchos de los rasgos dismórficos habituales en este síndrome, si bien asocia hipotiroidismo al igual que madre y abuela, no presenta resistencia a la parathormona.
- Destacamos el retraso en la edad ósea presente y mantenido desde el momento de su derivación, siendo lo habitual es una aceleración de la misma.
- En casos de braquidactilia severa, con afectación de todos los huesos de la mano, observada en los primeros años de vida, se ha de descartar la posibilidad de acrodisostosis mediante el análisis de la secuencia de los genes *PRKAR1A* y *PDE4D*.

SP3/d2d3-224 Displasias óseas

TUMEFACCIÓN OCCIPITAL COMO SIGNO DE PRESENTACIÓN DE DISPLASIA FIBROSA ÓSEA POLIOSTÓTICA

Molina Suárez, R.⁽¹⁾, Garnier Rodríguez, M.B.⁽¹⁾, Gómez Díaz, D.⁽¹⁾, González Cruz, M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

Introducción

La displasia fibrosa ósea es una patología ósea benigna con formas monostóticas y poliestóticas. Es producida por una mutación somática activadora del gen *GNAS1* induciendo formación de tejido fibroso y trabéculas óseas anómalas. Puede asociar complicaciones como la pubertad precoz, fracturas, deformidades o compresión de nervios craneales entre otros.

Descripción del caso

Varón de 14 años y 2 meses remitido por presentar tumefacción en zona occipital de 2 meses de evolución, sin referir dolor, cefalea, fracturas ni clínica neurológica. Antecedentes personales: recién nacido a término, adecuado para la edad gestacional. Sin antecedentes de interés. Adecuada ganancia pondero-estatural en percentil 5-10. Entre los antecedentes familiares destaca: madre con menarquia a los 13,5 años, afecta de diabetes mellitus tipo IA e hipertiroidismo y abuelo materno con hepatitis autoinmune, sin otros antecedentes de interés. Talla diana calculada según el método de Tanner es 176,5 cm. Exploración física: Peso: 43.5 kg (-1.21 DE). Talla: 152 cm (-1.66 DE). IMC: 18.83 % (-0.64 DE). V. crec.: 10 cm/año: (p93, 1,55 DE). Fenotipo normal, armónico y simétrico. Tumefacción dura en zona occipital de aproximadamente 3cmx4 cm no rodadera. Sin deformidades. Volumen testicular 12 ml aproximadamente, vello púbico Tanner III, sin lesiones cutáneas, resto de la exploración normal. Se completa el estudio con las siguientes pruebas complementarias: Radiografía de cráneo lateral: imagen occipital compatible con displasia ósea poliestótica. IRM craneal se evidencia displasia fibrosa poliestótica con afectación de la región occipital central y lateral izquierda con grosor de 3 cm y diámetro en sentido transversal de 6, cm. Así como, parietal izquierda, temporal anterior y lateral izquierda y esfenoidal. Además, malformación de Chiari tipo I. Sin otros hallazgos patológicos. Gammagrafía ósea: se objetiva captación patológica tanto en fase vascular como tardía en hueso frontal, parietal, temporal, occipital, maxilar, esfenoidal y clivus izquierdos, existiendo una única captación mandibular de pequeño tamaño en región mentoniana. Tercio proximal y distal de húmero derecho y radio derecho, región supraacetabular de iliaco izquierdo, tercio proximal y medio de diáfisis femoral izquierda y tercio medio de tibia y peroné izquierdos. Radiografía mano izq AP: edad ósea aproximadamente 12,5-13,00 años. Se realiza biopsia de la lesión con estudio anatomopatológico compatible con displasia fibrosa ósea sin datos de malignidad. Analítica con hemograma, bioquímica general normal, calcio y fósforo normal, reabsorción tubular de fósforo en orina normal, cociente calcio/creatinina en orina normal, niveles de paratohormona intacta, vitamina D y fosfatasa alcalina normales. Ante el diagnóstico de displasia fibrosa ósea poliestótica recibe segui-

miento en consultas de Hematología y Endocrinología Pediátrica, Neurocirugía, Otorrinolaringología y Oftalmología, sin detectar complicaciones asociadas. Durante el seguimiento en los últimos 3 años no se ha objetivado un empeoramiento de las lesiones ni fracturas, deformaciones ni dolores óseos.

Conclusiones

La displasia fibrosa poliestótica en ocasiones se diagnostica como hallazgo incidental en individuos asintomáticos, aunque otros pueden debutar con dolores óseos, fracturas o deformidad. Para el diagnóstico se utilizan las pruebas de imagen como la radiografía simple y gammagrafía ósea, siendo esta última útil para definir la extensión, realizando biopsia o estudio genético del gen *GNAS* en determinados casos. Aunque no existe consenso sobre el abordaje terapéutico, pueden requerir tratamiento con bifosfonatos, cirugía en caso de fracturas, deformidad o compresión de nervios craneales, así como actitud expectante en pacientes asintomáticos con lesiones estables.

Autores

Código (ver índice)

A		B	
Abió Albero, S.		Aznar Lain, G.	
Acosta Hurtado, C.			P2/d2d3-105
Aguilera García, C.		B	
Al Kadaoui Calvo, M.		Bahillo, P.	
Alarcón Alacio, M.T.			O2/d2d3-013, P2/d2d3-077, P2/d2d3-134
Alberola, M.		Bailen Vergara, A.	
Alcaide Jiménez, R.			SP3/d2d3-209
Alcaraz Romero, A.J.		Ballester Pérez, A.	
Alcázar Villar, M.J.			P2/d2d3-131
Alemán Rodríguez, S.		Balogh, E.	
Alfaro Iznola, C.			P2/d2d3-063
Alikhani, P.		Balseiro Campoamor, M.	
Alkadi Fernández, K.			P2/d2d3-146, SP3/d2d3-195
Alonso Alonso, L.		Barreda Bonis, A.C.	
Alonso Cadenas, J.A.			O1/d2-008, O2/d2d3-017, P2/d2d3-056, P2/d2d3-108, P2/d2d3-145
Alonso Rubio, P.		Barreiro, J.	
Álvarez Álvarez, S.			P2/d2d3-147
Álvarez Casaño, M.		Barrio, R.	
Álvarez Colomo, C.			O1/d2-007, P2/d2d3-134
Álvarez Del Vayo, C.		Barrios, V.	
Álvarez Gil, N.			PP1/d2-034
Álvarez Mateos, M.C.		Barriuso Lapresa, L.	
Amat Bou, M.			P2/d2d3-125
Andrés Sesma, C.		Bartolomé Albistegui, M.J.	
Antolín Mate, M.			P2/d2d3-077
Antúnez Fernández, C.		Basso Abad, B.	
Ara Montojo, F.			SP3/d2d3-198
Aragón Gómez, I.		Bassols, J.	
Aragonés, Á.			O2/d2d3-023, O2/d2d3-024, P2/d2d3-081, P2/d2d3-093, P2/d2d3-100
Arciniegas, L.		Baza Del Amo, A.	
Argente Oliver, J.			P2/d2d3-102
Argente-Arizón Arizón, P.		Bedoya Carpente, J.	
Arias Novas, B.			SP3/d2d3-196
Arias, P.		Beisti Ortego, A.	
Ariza Jiménez, A.			O2/d2d3-022
Armero Bujaldón, C.		Bel, J.	
Artola Aizalde, E.			O2/d2d3-012, SP3/d2d3-169
Ascaso Matamala, Á.		Belmonte Pintre, Z.	
Ascunce Elizaga, N.			SP3/d2d3-153
Astigarraga Aguirre, I.		Benito Sanz, S.	
Ávila Mateos, I.			O1/d2-008, O2/d2d3-030, P2/d2d3-111, P2/d2d3-137, P2/d2d3-144
Aza Carmona, M.		Bermejo, R.	
Azcona San Julián, C.			P2/d2d3-133
		Bermúdez Cameo, R.	
			P2/d2d3-117
		Bermúdez De La Vega, J.A.	
			P2/d2d3-107
		Berrade Zubiri, S.	
			P2/d2d3-084, P2/d2d3-135, SP3/d2d3-180, SP3/d2d3-213
		Bertholt Zuber, L.	
			P2/d2d3-069, P2/d2d3-080, SP3/d2d3-163, SP3/d2d3-175
		Bezanilla López, C.	
			SP3/d2d3-178
		Bilbao Gassó, L.	
			P2/d2d3-118
		Blanco, I.	
			SP3/d2d3-169
		Bonet Alcaina, M.	
			P2/d2d3-105, SP3/d2d3-162, SP3/d2d3-221
		Bonillo Perales, A.	
			SP3/d2d3-187
		Bordas Pérez, A.R.	
			P2/d2d3-130
		Borso, M.	
			O2/d2d3-028
		Bosch Muñoz, J.	
			P2/d2d3-070, P2/d2d3-130
		Bosch, Z.	
			SP3/d2d3-222
		Bougnères, P.F.	
			C1/d1-001
		Bretxa Lloret, C.	
			P2/d2d3-061
		Bueno Lozano, G.	
			P2/d2d3-056, P2/d2d3-087, P2/d2d3-117, SP3/d2d3-160, SP3/d2d3-196
		Buero Fernández, N.	
			PP1/d2-033
		Bugatto González, F.	
			P2/d2d3-096
		Burillo Sánchez, E.	
			SP3/d2d3-180

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°resumen.

C

Cabanas, P. P2/d2d3-147
Cabero Pérez, M.J. P2/d2d3-080
Cabezas Tapia, M.E. P2/d2d3-115
Caimari Jaume, M. O1/d2-004, P2/d2d3-064, P2/d2d3-103, P2/d2d3-116, SP3/d2d3-151, SP3/d2d3-197, SP3/d2d3-211
Calvo Rigual, F. P2/d2d3-068
Camarena Pavón, N. SP3/d2d3-173, SP3/d2d3-198
Camats Tarruella, N. P2/d2d3-114, P2/d2d3-137
Cambra, A. P2/d2d3-110
Camós Carreras, M. O2/d2d3-024
Campderrós, L. P2/d2d3-082
Campos Barros, A. O1/d2-002, O1/d2-003, O2/d2d3-015, O2/d2d3-017, P2/d2d3-058
Campos Martorell, A. O1/d2-004, P2/d2d3-114, P2/d2d3-137, P2/d2d3-138, SP3/d2d3-212
Campos, A. P2/d2d3-139, SP3/d2d3-156, SP3/d2d3-188, SP3/d2d3-193
Canals, F. O2/d2d3-025
Cancela Muñiz, V. SP3/d2d3-189
Canestrino, G. PP1/d2-037
Cañete Estrada, R. P2/d2d3-086
Cañete Vázquez, M.D. P2/d2d3-086
Carballares Pérez, J. SP3/d2d3-185
Carcavilla Urquí, A. O2/d2d3-015, O2/d2d3-017, O2/d2d3-027, O2/d2d3-030, P2/d2d3-045, P2/d2d3-124, P2/d2d3-134
Carceller Benito, F. P2/d2d3-056
Cardona-Hernández, R. P2/d2d3-074
Carmona Ponce, J.D. P2/d2d3-109, SP3/d2d3-218
Carrascon González-Pinto, L. P2/d2d3-075, PP1/d2-036, PP1/d2-040, SP3/d2d3-190
Casano, P. P2/d2d3-123, PP1/d2-037
Castaño González, L.A. P2/d2d3-101
Castel-Ruiz Molinelli, A. O2/d2d3-014
Castro Corral, L. P2/d2d3-064, P2/d2d3-103, P2/d2d3-116, SP3/d2d3-151, SP3/d2d3-197, SP3/d2d3-211
Castro-Feijóo, L. P2/d2d3-147
Catalán Lambán, A. P2/d2d3-092
Cerdá Berrocal, J. SP3/d2d3-214
Chamorro Martín, J.L. P2/d2d3-119, SP3/d2d3-171
Chowen, J. PP1/d2-034, PP1/d2-038
Chueca Guindulain, M. P2/d2d3-084, P2/d2d3-092, P2/d2d3-125, P2/d2d3-135, SP3/d2d3-180, SP3/d2d3-213
Clemente, M. O1/d2-004, P2/d2d3-114, P2/d2d3-137, P2/d2d3-138, P2/d2d3-139, SP3/d2d3-188, SP3/d2d3-193
Cocho, J. PP1/d2-039
Corbalan Díaz, A. P2/d2d3-042, P2/d2d3-113, SP3/d2d3-210, SP3/d2d3-215
Cordero Jorge, V. P2/d2d3-072
Corredor Andrés, B. O2/d2d3-011
Corripio Collado, R. M1/d2-002, O2/d2d3-021, P2/d2d3-067, P2/d2d3-094,

Costa Posada, U.**Costa, A.****Couto, Y.****Cruz Rojo, J.****Cuatrecasas Cambra, G.****Cuellar, I.****Cueto, A.****Cuevas González, M.J.****Cuscó Fernández, M.J.**

SP3/d2d3-221

P2/d2d3-119

SP3/d2d3-156

O2/d2d3-021

P2/d2d3-106, P2/d2d3-115,

P2/d2d3-129, P2/d2d3-132,

P2/d2d3-142

P2/d2d3-061

P2/d2d3-079

P2/d2d3-139

SP3/d2d3-203

SP3/d2d3-191

D**De Arriba Muñoz, A.****De Cabo Frances, F.****De Dios Huerta, O.****De La Camara Moraño, C.****De La Mata Navazo, S.****De La Mata Sauca, A.****De La Torre, M.****De La Vega Jiménez, F.****De Lamas Pérez, C.****De Luis Román, D.****De Mata Donado Campos, J.****De Mingo Alemany, C.****De Mingo Alemany, M.D.****De Paz Fernández, J.A.****De Sotto Esteban, D.****De Zegher, F.****Del Castillo Villaescusa, C.****Del Fresno Navarro, M.****Del Hoyo Moracho, M.****Del Pozo, Á.****Díaz González, F.****Díaz Silva, M.****Díaz Soto, G.****Díaz Velazquez, E.****Díaz, F.****Díaz, M.****Díaz-Moreno Elorz, U.****Díez Bayona, V.****Díez López, I.****Díez Pérez, A.****Domènech Marcè, E.****Domínguez García, A.****Domínguez Riscart, J.****Donate, J.M.****Dorado-Ceballos, E.****Dos Santos, T.J.****Duat Rodríguez, A.****Dunkel, L.****Durá Travé, T.**

O2/d2d3-009, O2/d2d3-022,

P2/d2d3-062, P2/d2d3-065,

P2/d2d3-098

P2/d2d3-061

O2/d2d3-016, P2/d2d3-090

P2/d2d3-046, P2/d2d3-112,

P2/d2d3-140, SP3/d2d3-149

SP3/d2d3-214

P2/d2d3-089

P2/d2d3-147

SP3/d2d3-219

SP3/d2d3-196

O2/d2d3-013

SP3/d2d3-172

P2/d2d3-053, SP3/d2d3-194

P2/d2d3-126

SP3/d2d3-203

P2/d2d3-103

P2/d2d3-082

P2/d2d3-148, SP3/d2d3-167

P2/d2d3-091

P2/d2d3-041

O1/d2-002, O1/d2-008,

O2/d2d3-017, O2/d2d3-030,

P2/d2d3-058, P2/d2d3-111

P2/d2d3-144

P2/d2d3-049

O2/d2d3-013

SP3/d2d3-201

PP1/d2-034, PP1/d2-038

P2/d2d3-082

P2/d2d3-133

P2/d2d3-085

O1/d2-006, O2/d2d3-031,

P2/d2d3-041, P2/d2d3-051,

P2/d2d3-059, P2/d2d3-060,

SP3/d2d3-168

O1/d2-006

P2/d2d3-118

P2/d2d3-072

O1/d2-003, O2/d2d3-010,

O2/d2d3-017, O2/d2d3-019,

P2/d2d3-108

P2/d2d3-110

P2/d2d3-093

O2/d2d3-011

P2/d2d3-055

M1/d2-003

P2/d2d3-084, P2/d2d3-135,

González Cruz, M.	P2/d2d3-134, P2/d2d3-145,	Hernández García, M.	P2/d2d3-070
González De Buitrago	SP3/d2d3-170	Herranz De La Morena, L.	SP3/d2d3-170
Amigo, J.	SP3/d2d3-224	Herranz, A.	P2/d2d3-122
		Herrero García, A.	P2/d2d3-053, P2/d2d3-126,
			SP3/d2d3-194
González De Manueles, E.	O1/d2-008, SP3/d2d3-173,	Herrero Tardón, L.	O2/d2d3-016
González Díaz, J.P.	SP3/d2d3-198	Herrero, X.	SP3/d2d3-222
González Domínguez, A.	P2/d2d3-089	Hidalgo Sanz, J.	SP3/d2d3-181
González García, A.	SP3/d2d3-155, SP3/d2d3-159	Holgado Salado, R.	SP3/d2d3-202
González Gayán, L.	P2/d2d3-096, P2/d2d3-097	Hoyos Gurrea, R.	P2/d2d3-078
González Guerrero, C.	SP3/d2d3-173, SP3/d2d3-198	Huertes Díaz, B.	O2/d2d3-032
	SP3/d2d3-160	Huidobro Fernández, B.	P2/d2d3-071, P2/d2d3-120,
	O1/d2-007, O2/d2d3-028,		P2/d2d3-121, P2/d2d3-144
	PP1/d2-039		
González Ildefonso, P.	O1/d2-001		
González Jimeno, A.	SP3/d2d3-153		
González Leal, R.	O1/d2-005, P2/d2d3-095		
González Marqués, J.	P2/d2d3-120, P2/d2d3-121		
González Montes, N.D.	SP3/d2d3-174		
González Morlá, J.	SP3/d2d3-212		
González Pérez De Villar, N.	SP3/d2d3-170		
González Rodríguez, C.	SP3/d2d3-205		
González Ruiz De León, E.	P2/d2d3-075, P2/d2d3-120,		
	P2/d2d3-121		
González Verdugo, M.R.	P2/d2d3-050		
González Vergaz, A.	P2/d2d3-091		
González Wong, Á.	PP1/d2-039		
González, A.	P2/d2d3-122		
González, I.	P2/d2d3-122		
Gonzalo, H.	SP3/d2d3-191		
Gortazar Arias, M.P.	P2/d2d3-080		
Gotor Gil, M.	P2/d2d3-118		
Grande Herrero, L.	O2/d2d3-032		
Grau Bolado, G.	O1/d2-006, O2/d2d3-020,		
	O2/d2d3-031, P2/d2d3-127		
Grupo de Trabajo del			
Pequeño para la Edad			
Gestacional de la SEEP	E1/d2-001		
Guadilla Fernández, M.L.	O2/d2d3-020		
Guarino Narváez, J.	PP1/d2-035, SP3/d2d3-202,		
	SP3/d2d3-207		
Güemes, M.	O2/d2d3-026, P2/d2d3-055,		
	SP3/d2d3-186		
Guerra Cantera, S.	PP1/d2-034		
Guerra García, P.	P2/d2d3-132		
Guerrero Fernández, J.	O2/d2d3-017, O2/d2d3-027,		
	O2/d2d3-030, P2/d2d3-045,		
	P2/d2d3-056, P2/d2d3-111		
Gutiérrez Álvarez, F.J.	P2/d2d3-143		
Gutiérrez Buendía, D.	SP3/d2d3-163		
Gutiérrez Carrasquilla, L.	P2/d2d3-070		
Gutiérrez Delgado, U.	P2/d2d3-127		
Gutiérrez Marqués, S.	SP3/d2d3-192		
H		I	
Haza, M.	SP3/d2d3-223	Ibáñez Toda, L.	E1/d2-001, O2/d2d3-023,
Heath, K.E.	O1/d2-002, O1/d2-008,		O2/d2d3-024, P2/d2d3-048,
	P2/d2d3-058, P2/d2d3-144,		P2/d2d3-049, P2/d2d3-081,
	P2/d2d3-145, P2/d2d3-146,		P2/d2d3-082, P2/d2d3-094,
	SP3/d2d3-223		P2/d2d3-100
Hermoso López, F.	O2/d2d3-017	Ibircu Lecumberri, A.	SP3/d2d3-152, SP3/d2d3-204,
Hernández Calvarro, A.E.	P2/d2d3-136		SP3/d2d3-216
Hernández Cerceño, M.I.	O1/d2-001	Iglesias Blázquez, C.	SP3/d2d3-199
Hernández García, E.	SP3/d2d3-149	Iglesias González, B.	SP3/d2d3-205
		Iglesias, A.	PP1/d2-039
		Itza Martín, N.	O1/d2-003, O2/d2d3-015,
			O2/d2d3-017, O2/d2d3-019,
			P2/d2d3-045, P2/d2d3-124,
			SP3/d2d3-170
		Izquierdo Hernández, B.	P2/d2d3-098
		J	
		Jeronimo Dos Santos, T.	SP3/d2d3-172
		Jiletovici, A.	P2/d2d3-063
		Jiménez Cabeza, S.	P2/d2d3-052, P2/d2d3-076,
			P2/d2d3-136, PP1/d2-035,
			SP3/d2d3-179
		Jiménez Gómez, G.	P2/d2d3-097
		Jiménez Hinojosa, J.M.	O2/d2d3-018
		Jiménez Reina, L.	P2/d2d3-086
		Jiménez Villalta, M.T.	P2/d2d3-046
		Jiménez, J.	SP3/d2d3-191
		Jiménez-Castellanos	SP3/d2d3-153
		Holgado, L.	
		Juanes, M.	P2/d2d3-050
			P2/d2d3-042, P2/d2d3-113,
		Juste Ruiz, M.	SP3/d2d3-210
		K	
		Kalbouza, S.	P2/d2d3-066
		Kortabarría Elguero, M.	SP3/d2d3-152, SP3/d2d3-204,
			SP3/d2d3-216
		L	
		Labarta Aizpún, J.I.	O2/d2d3-009, O2/d2d3-022
		Lacámara Ormaechea, N.	O1/d2-002, O1/d2-007,
			P2/d2d3-146, SP3/d2d3-195
		Lacort Peralta, I.	P2/d2d3-112
		Lalaguna Mallada, P.	P2/d2d3-062, P2/d2d3-065
		Laliena Oliva, C.	P2/d2d3-087
		Lapunzina, P.	M2/d3-002
		Latorre Martínez, E.	P2/d2d3-044
		Latronico, A.C.	M1/d2-001

- Lázaro Rodríguez, I.** P2/d2d3-106, P2/d2d3-129, P2/d2d3-132, P2/d2d3-142, SP3/d2d3-217
- Lechuga Sancho, A.** E1/d2-002, O1/d2-008, P2/d2d3-096, P2/d2d3-097
- Leis Trabazo, R.** SP3/d2d3-196
- Leiva Gea, I.** O2/d2d3-018, P2/d2d3-128, P2/d2d3-131
- Len Aguilera, J.C.** SP3/d2d3-185
- Leniz, A.** P2/d2d3-041
- León Cano, L.** P2/d2d3-128
- León Cariñena, S.** P2/d2d3-053, P2/d2d3-126, SP3/d2d3-174, SP3/d2d3-194
- Lerin, C.** P2/d2d3-094
- Liñán Jurado, R.** O2/d2d3-018
- Lizarraga-Mollinedo, E.** O2/d2d3-023, P2/d2d3-093
- Lizarralde Atristain, E.** O1/d2-006
- Llacer Morell, C.** P2/d2d3-068
- Llena Isla, P.** P2/d2d3-070, P2/d2d3-130
- Llobet Roma, M.** SP3/d2d3-212
- Llorca, M.L.** SP3/d2d3-222
- Llorente Cereza, M.T.** P2/d2d3-087, P2/d2d3-117, SP3/d2d3-160
- Llorente Ruiz, C.** P2/d2d3-047
- Loidi, L.** P2/d2d3-147
- López Andrés, N.** P2/d2d3-047, SP3/d2d3-157, SP3/d2d3-164
- López Barrena, N.** O2/d2d3-014, O2/d2d3-032
- López Becerra, Y.** P2/d2d3-109
- López Bermejo, A.** O2/d2d3-023, O2/d2d3-024, P2/d2d3-081, P2/d2d3-082, P2/d2d3-093, P2/d2d3-100, SP3/d2d3-150
- López Capapé, M.** SP3/d2d3-191
- López De Lara, D.** P2/d2d3-079, SP3/d2d3-205
- López Maestro, M.** SP3/d2d3-217
- López Mármol, A.B.** P2/d2d3-140
- López Ortega, R.** P2/d2d3-130
- López Sigüero, J.P.** O2/d2d3-018, P2/d2d3-054, P2/d2d3-128, P2/d2d3-131, PP1/d2-033
- López Ubeda, M.** P2/d2d3-065
- López, M.C.** O2/d2d3-025
- Lorente Blazquez, I.** P2/d2d3-041, P2/d2d3-059, P2/d2d3-060, SP3/d2d3-168
- Lou Francés, G. .** SP3/d2d3-181
- Luján Martínez, J.** SP3/d2d3-191
- Luque Pérez, S.** SP3/d2d3-202
- Marín, S.** P2/d2d3-123
- Martí Del Moral, A.** P2/d2d3-092
- Martín Alonso, M.** O1/d2-001, P2/d2d3-050, SP3/d2d3-177, SP3/d2d3-192
- Martín Anson, M.C.** P2/d2d3-130
- Martín Castiblanco, D.** SP3/d2d3-153
- Martín Hernández, D.** P2/d2d3-050
- Martin Rivada, Á.** O2/d2d3-026, P2/d2d3-055, SP3/d2d3-186
- Martin Talavera, M.** P2/d2d3-052, P2/d2d3-076, P2/d2d3-136, PP1/d2-035, SP3/d2d3-179
- Martín, M.** E2/d3-002
- Martínez Badás, I.** P2/d2d3-056, P2/d2d3-146, SP3/d2d3-195
- Martínez Badás, J.P.** P2/d2d3-073, SP3/d2d3-182, SP3/d2d3-183, SP3/d2d3-184
- Martínez Calcerrada, J.** O2/d2d3-024
- Martínez Ezquerro, M.J.** P2/d2d3-125
- Martínez Hernández, I.** SP3/d2d3-220
- Martínez López, M.D.** P2/d2d3-106, P2/d2d3-115, P2/d2d3-132, P2/d2d3-142, SP3/d2d3-217
- Martínez Mesones, L.** P2/d2d3-046
- Martínez Salazar, R.** O1/d2-004
- Martínez, M.** P2/d2d3-083
- Martínez-Aedo Ollero, M.J.** P2/d2d3-054, P2/d2d3-128, P2/d2d3-131, PP1/d2-033
- Martínez-Villanueva Fernández, J.** O1/d2-005, P2/d2d3-095
- Martínez-Villasante**
- Alemán, A.** SP3/d2d3-219
- Martín-Frías, M.** O1/d2-007
- Martin-Mora Bermúdez, P.** SP3/d2d3-207
- Martorell, L.** P2/d2d3-123
- Martos Estepa, R.** P2/d2d3-086
- Martos Lirio, M.F.** P2/d2d3-128
- Martos Moreno, G.Á.** O1/d2-005, O1/d2-007, O2/d2d3-026, P2/d2d3-055, P2/d2d3-095, SP3/d2d3-186
- Martos Tello, J.M.** P2/d2d3-057, SP3/d2d3-220
- Mas Pares, B.** O2/d2d3-023, O2/d2d3-024, P2/d2d3-093
- Matamoros Flori, N.** P2/d2d3-064
- Mateos Bernal, R.M.** P2/d2d3-096, P2/d2d3-097
- Matías Del Pozo, V.** O2/d2d3-013
- Mayol Canals, L.** SP3/d2d3-150, SP3/d2d3-158, SP3/d2d3-166
- Mayoral González, B.** P2/d2d3-071
- Melero González, A.** P2/d2d3-077
- Merino Fernández, A.I.** P2/d2d3-080
- Mingo Alemany, C.** SP3/d2d3-174
- Mínguez Vanrell, M.** P2/d2d3-103
- Mínguez Vinardell, M.** P2/d2d3-064, P2/d2d3-116, SP3/d2d3-151, SP3/d2d3-197, SP3/d2d3-211
- Miñones Suarez, L.** P2/d2d3-085
- Miras Aguilar, I.** P2/d2d3-047
- Mizab Mellah, C.** P2/d2d3-070
- Mogas, E.** P2/d2d3-137, SP3/d2d3-188
- Molina Suárez, R.** SP3/d2d3-155, SP3/d2d3-159, SP3/d2d3-224
- Molina-Giraldo, P.** P2/d2d3-074

M

- Macarulla Arenaza, M.T.** P2/d2d3-041
- Macías López, F.J.** SP3/d2d3-154, SP3/d2d3-176, SP3/d2d3-223
- Maese Ruiz, M.A.** O2/d2d3-018
- Magistris, A.** SP3/d2d3-222
- Malpique, R.** P2/d2d3-048, P2/d2d3-081
- Malumbres Chacón, M.** P2/d2d3-084, P2/d2d3-135
- Manso Pérez, A.** P2/d2d3-146, SP3/d2d3-195
- Maraña Pérez, A.I.** SP3/d2d3-201
- Marbán Calzón, M.** SP3/d2d3-153
- Marcos Salas, M.V.** P2/d2d3-088
- Marcos Vadillo, E.** P2/d2d3-050
- Marín Iglesias, R.** SP3/d2d3-207

Momblán De Cabo, J.J.	SP3/d2d3-187	Ontoria Betancort, C.	P2/d2d3-099
Montells Fuster, S.	P2/d2d3-118	Orio Hernández, M.	P2/d2d3-115
Montero Salas, A.	SP3/d2d3-208	Oriola Ambrós, J.	PP1/d2-037
Montero, M.D.	P2/d2d3-133	Orós Milián, E.	P2/d2d3-143, SP3/d2d3-161
Montes Bentura, D.	P2/d2d3-043, P2/d2d3-101, P2/d2d3-143	Ortega Pérez, M.	P2/d2d3-135
Montes Martín, L.	P2/d2d3-047	Ortigosa Gómez, S.	P2/d2d3-105, SP3/d2d3-162
Mora Palma, C.	O1/d2-003, O2/d2d3-017, O2/d2d3-019, O2/d2d3-027, O2/d2d3-030, P2/d2d3-056, P2/d2d3-111	Ortiz Cabrera, N.V.	O2/d2d3-029, P2/d2d3-142
Mora Sitjá, M.	P2/d2d3-075, PP1/d2-036, PP1/d2-040, SP3/d2d3-190, SP3/d2d3-206, SP3/d2d3-214	P	
Morales Pérez, C.	SP3/d2d3-154, SP3/d2d3-176, SP3/d2d3-223	Pacho Beristain, N.	SP3/d2d3-189
Moratalla Jareño, E.	P2/d2d3-053, P2/d2d3-126, SP3/d2d3-174, SP3/d2d3-194	Padín Vázquez, V.M.	SP3/d2d3-171
Morell Azanza, L.	P2/d2d3-092	Palenzuela Revuelta, I.	P2/d2d3-069, SP3/d2d3-175
Moreno Carrasco, J.L.	P2/d2d3-077	Parada, T.	SP3/d2d3-188, SP3/d2d3-193
Moreno González, P.	P2/d2d3-084, P2/d2d3-135, SP3/d2d3-213	Pardellas Carollo, Y.	P2/d2d3-119
Moreno Macián, F.	P2/d2d3-053, P2/d2d3-126, SP3/d2d3-174, SP3/d2d3-194	Pardo, L.	PP1/d2-039
Moreno Santos, M.P.	P2/d2d3-087	Parra Rodríguez, A.	SP3/d2d3-177, SP3/d2d3-192
Moreno, J.C.	E2/d3-001, O1/d2-007, O2/d2d3-028, P2/d2d3-122, P2/d2d3-134, PP1/d2-039, SP3/d2d3-211	Parrón Pajares, M.	P2/d2d3-145
Muñoz Cacho, P.	P2/d2d3-069	Pascual, A.	O2/d2d3-025
Muñoz Calvo, M.T.	O2/d2d3-011, O2/d2d3-017	Peinado Barraso, M.C.	PP1/d2-035
Muñoz Gómez, C.	SP3/d2d3-219	Peinado Garrido, A.	P2/d2d3-078
Muñoz Martínez, P.	PP1/d2-033	Peitx Triay, M.	P2/d2d3-061
Muñoz Pérez, S.	SP3/d2d3-157, SP3/d2d3-164	Pereda, A.	P2/d2d3-104
Murillo, M.	O2/d2d3-012, P2/d2d3-083, SP3/d2d3-169	Pérez Alonso, V.	P2/d2d3-129
Murray Hurtado, M.	P2/d2d3-099	Pérez de Nancrales Leal, G.	M2/d3-003, P2/d2d3-104, P2/d2d3-116, P2/d2d3-123
N		Pérez Díaz, Á.J.	SP3/d2d3-161
Naranjo González, C.	P2/d2d3-069, P2/d2d3-080, SP3/d2d3-163, SP3/d2d3-175	Pérez Gómez, L.	SP3/d2d3-163
Narvaez Echeverri, J.M.	P2/d2d3-138	Pérez Jurado, L.	C2/d2-001, P2/d2d3-105
Navarro Albert, A.	P2/d2d3-148, SP3/d2d3-167	Pérez Martínez, A.	O2/d2d3-019
Navarro Ruiz, A.	P2/d2d3-148, SP3/d2d3-167	Pérez Mohand, P.P.	P2/d2d3-106, P2/d2d3-129, SP3/d2d3-217
Navarro, C.	PP1/d2-035	Pérez Rodríguez, O.	P2/d2d3-079, SP3/d2d3-205
Netchine, I.	M2/d3-001	Pérez Sánchez, J.	P2/d2d3-067, SP3/d2d3-162, SP3/d2d3-221
Nevado, J.	P2/d2d3-122	Pérez Segura, P.	O2/d2d3-016, O2/d2d3-029, P2/d2d3-089, P2/d2d3-090
Nieto, A.B.	O1/d2-001	Pérez Yuste, P.	SP3/d2d3-200
Novoa Medina, Y.	P2/d2d3-072	Pérez, J.	O2/d2d3-021
Nso Roca, A.P.	P2/d2d3-042, P2/d2d3-113, SP3/d2d3-210, SP3/d2d3-215	Periáñez Vasco, Á.	P2/d2d3-109
Nuevo Casals, S.	P2/d2d3-100, SP3/d2d3-150, SP3/d2d3-158, SP3/d2d3-166	Perna-Barull, D.	O2/d2d3-012
Nunes, T.F.	SP3/d2d3-156	Pernas, A.	P2/d2d3-134
Núñez Fernández, Á.	P2/d2d3-107	Pineda Ramos, M.E.	SP3/d2d3-199
O		Pino, J.	P2/d2d3-147
Obon Ferrer, M.	SP3/d2d3-150	Pintado Muñoz, M.	P2/d2d3-124
Ogueta Lana, M.	SP3/d2d3-168	Pintos Tubert, C.	P2/d2d3-127
Ojeda Rodríguez, A.	P2/d2d3-092	Piñeiro Pérez, R.	SP3/d2d3-206
Olalla Nadal, F.	P2/d2d3-047	Pombo, M.	P2/d2d3-147
Oliver Olid, A.	P2/d2d3-092	Pons Fernández, N.	P2/d2d3-068
Ontañón Nasarre, A.	P2/d2d3-043	Pons Hernández, E.	P2/d2d3-148, SP3/d2d3-167
		Porcar Cardona, I.	P2/d2d3-044
		Portela Liste, A.	P2/d2d3-099
		Portillo, M.	P2/d2d3-041, SP3/d2d3-208
		Pozas Mariscal, S.	SP3/d2d3-175
		Pozo Román, J.	O2/d2d3-026, P2/d2d3-055, SP3/d2d3-186
		Prats Puig, A.	O2/d2d3-024, P2/d2d3-100
		Prieto Bérchez, G.	P2/d2d3-140
		Prieto Matos, P.	O1/d2-001, O1/d2-008, P2/d2d3-050, SP3/d2d3-177
		Puente Ubierna, L.	P2/d2d3-141, SP3/d2d3-165
		Puerto Carranza, E.	P2/d2d3-100, SP3/d2d3-150, SP3/d2d3-158, SP3/d2d3-166
		Puga González, B.	O2/d2d3-009

Pulido, E.	P2/d2d3-134	Roldán, M.B.	O1/d2-007
Q		Román Pascual, A.	SP3/d2d3-206
Quinteiro González, S.	P2/d2d3-072	Romero Egea, M.J.	P2/d2d3-057, SP3/d2d3-220
Quiroga González, R.	P2/d2d3-073, SP3/d2d3-182, SP3/d2d3-183, SP3/d2d3-184, SP3/d2d3-199, SP3/d2d3-203	Romero Pérez, M.M.	P2/d2d3-107
R		Romero Sánchez, N.	P2/d2d3-098
Rabanal Retolaza, I.	O2/d2d3-027, P2/d2d3-124	Ros Pérez, P.	O1/d2-008, P2/d2d3-058, P2/d2d3-146, PP1/d2-034, PP1/d2-038, SP3/d2d3-195
Ramírez, J.	O1/d2-008, O2/d2d3-017, P2/d2d3-051	Rovira Girabal, N.	P2/d2d3-118
Ramon, M.	O1/d2-002, P2/d2d3-083, P2/d2d3-094, P2/d2d3-123	Royo Gómez, M.	P2/d2d3-141, SP3/d2d3-165
Ramos Fuentes, F.	P2/d2d3-117	Royo, G.	P2/d2d3-139
Real Terrón, R.	SP3/d2d3-208	Rubio Abella, M.	SP3/d2d3-181
Real, N.	SP3/d2d3-169	Rubio Sánchez, P.	SP3/d2d3-181
Redondo Torres, A.I.	SP3/d2d3-154, SP3/d2d3-176	Ruiz Del Campo, M.	SP3/d2d3-152, SP3/d2d3-204, SP3/d2d3-216
Regueras Santos, L.	P2/d2d3-073, SP3/d2d3-182, SP3/d2d3-183, SP3/d2d3-184, SP3/d2d3-199, SP3/d2d3-203	Ruiz García, E.	P2/d2d3-141, SP3/d2d3-165
Rellán Rodríguez, S.	P2/d2d3-077	Ruiz Ocaña, P.	O1/d2-008
Resa Serrano, E.	SP3/d2d3-153	Ruiz, Á.	P2/d2d3-122
Reviriego, J.	P2/d2d3-063	Ruiz, L.	SP3/d2d3-209
Revuelta Cabello, A.	SP3/d2d3-160	Ruiz-Cuevas García, P.	SP3/d2d3-150, SP3/d2d3-158, SP3/d2d3-166
Rey Cordo, L.	SP3/d2d3-171	S	
Rey Cordo, M.	P2/d2d3-119	Saba, A.	O2/d2d3-028
Rey Galán, C.	P2/d2d3-102	Sáenz De Pipaón, M.	O1/d2-003, O2/d2d3-015
Riaño Galán, I.	P2/d2d3-071, P2/d2d3-102, P2/d2d3-144	Sáez Gallego, B.	P2/d2d3-108
Rica Echevarria, I.	O1/d2-006, O2/d2d3-020, O2/d2d3-031, P2/d2d3-127	Sagastizabal Cardelús, B.	O2/d2d3-014, O2/d2d3-032
Rico Pajares, M.	P2/d2d3-143	Sainz Acosta, T.	O2/d2d3-010
Riego Ramos, M.J.	SP3/d2d3-154, SP3/d2d3-176, SP3/d2d3-223	Salamanca Fresno, L.	O1/d2-002, O2/d2d3-010, O2/d2d3-015, O2/d2d3-017, O2/d2d3-027, O2/d2d3-030, P2/d2d3-045, P2/d2d3-134
Ríos Gómez, P.	SP3/d2d3-219	Salas Lucia, F.	O2/d2d3-028
Ríos Muñoz, A.	P2/d2d3-048, P2/d2d3-049	Salazar Oliva, P.	SP3/d2d3-202, SP3/d2d3-207
Ríos Segura, S.	P2/d2d3-131	Salomón Moreno, B.	SP3/d2d3-178
Rite Gracia, S.	P2/d2d3-098	San Juan, M.	P2/d2d3-059, P2/d2d3-060, SP3/d2d3-168
Rivera, J.	O2/d2d3-021, P2/d2d3-067	Sánchez Conejero, M.	SP3/d2d3-173, SP3/d2d3-198
Rivero Martín, M.J.	P2/d2d3-043, P2/d2d3-101	Sánchez Del Pozo, J.	P2/d2d3-104, P2/d2d3-106, P2/d2d3-110, P2/d2d3-115, P2/d2d3-122, P2/d2d3-129, P2/d2d3-132
Roca Portella, B.	P2/d2d3-100	Sánchez Escudero, V.	P2/d2d3-091
Rocandio Cilveti, B.	SP3/d2d3-189	Sánchez López-Gay, J.	SP3/d2d3-187
Rodilla Rojo, E.N.	SP3/d2d3-177	Sánchez Moreno, S.	SP3/d2d3-177, SP3/d2d3-192
Rodrigo Bello, M.T.	P2/d2d3-099	Sánchez Pino, M.F.	SP3/d2d3-177
Rodríguez Arnao, M.D.	P2/d2d3-051, P2/d2d3-075, P2/d2d3-120, P2/d2d3-121, PP1/d2-036, PP1/d2-040, SP3/d2d3-190	Sánchez Salado, L.	P2/d2d3-091
Rodríguez Artalejo, F.	SP3/d2d3-172	Sánchez Vicente, I.	SP3/d2d3-218
Rodríguez Contreras, F.J.	O1/d2-002, P2/d2d3-058	Sánchez-Infantes, D.	P2/d2d3-083
Rodríguez De La Cruz, E.	SP3/d2d3-187	Sánchez-Villares Lorenzo, C.	SP3/d2d3-177
Rodríguez Delhi, C.	P2/d2d3-071	Santillán Coello, J.M.	O2/d2d3-029
Rodríguez Estévez, A.	O1/d2-006, O2/d2d3-020, O2/d2d3-031, P2/d2d3-127	Santos Rosendo, C.	P2/d2d3-096
Rodríguez León, B.	P2/d2d3-109, SP3/d2d3-218	Santos Simarro, F.	O1/d2-008
Rodríguez Sánchez, A.	O2/d2d3-017, P2/d2d3-051, P2/d2d3-075, P2/d2d3-120, P2/d2d3-121, PP1/d2-036, SP3/d2d3-190	Santos, M.	SP3/d2d3-154, SP3/d2d3-176, SP3/d2d3-223
Rodríguez Sánchez, M.D.	PP1/d2-040	Sanz Fernández, M.	P2/d2d3-075, P2/d2d3-120, P2/d2d3-121, PP1/d2-036, PP1/d2-040, SP3/d2d3-190
Rodríguez-Fernández, S.	O2/d2d3-012	Sanz Gallur, J.	P2/d2d3-068
Rojas Cuadrado, C.	O1/d2-001	Sanz, N.	P2/d2d3-081
		Sarasua Miranda, A.	O1/d2-006, P2/d2d3-041, P2/d2d3-059, P2/d2d3-060, SP3/d2d3-168, SP3/d2d3-185

Savage, M.O.	C3/d3-001	Vázquez Rueda, F.	P2/d2d3-140
Segovia Ortí, R.	P2/d2d3-064, P2/d2d3-103, P2/d2d3-116, SP3/d2d3-151, SP3/d2d3-197, SP3/d2d3-211	Vázquez Verónica, P.	P2/d2d3-119
Sellares, E.	SP3/d2d3-156	Vela Desojo, A.	O1/d2-006, O2/d2d3-020, O2/d2d3-031, P2/d2d3-127
Sentchordi, L.	O1/d2-008, O2/d2d3-030, P2/d2d3-146, SP3/d2d3-214	Velázquez González, A.	P2/d2d3-108
Serrano Vallés, C.	P2/d2d3-077	Ventura Faci, M.P.	P2/d2d3-117
Serrano Viñuales, I.	O2/d2d3-009, P2/d2d3-098	Ventura Wichner, P.S.	SP3/d2d3-222
Sevilla Ramos, P.	P2/d2d3-047	Vernaza Obando, C.	P2/d2d3-123
Sierra Colomina, G.	SP3/d2d3-213	Vidal, C.	P2/d2d3-133
Sierra, C.	P2/d2d3-081	Villafuerte, B.	P2/d2d3-122
Simón, R.	P2/d2d3-122	Villalba Felipe, A.	O2/d2d3-012
Siri D., T.	P2/d2d3-083	Villalobos Navarro, T.	P2/d2d3-051
Sola Mateos, A.	SP3/d2d3-180	Villarroya, F.	P2/d2d3-082
Sola, C.	SP3/d2d3-168	Viñolas, M.	SP3/d2d3-156
Solé Mir, E.	P2/d2d3-130	Visiedo García, F.M.	P2/d2d3-096, P2/d2d3-097
Soler Colomer, L.	P2/d2d3-114, P2/d2d3-137	Vives-Pi, M.	O2/d2d3-012
Solís López, M.	O1/d2-002, O1/d2-008, O2/d2d3-017, P2/d2d3-058		
Soriano Guillén, L.	O2/d2d3-016, O2/d2d3-029, P2/d2d3-089, P2/d2d3-090, P2/d2d3-142	X	
Soto Sánchez, B.	O2/d2d3-014	Xargay-Torrent, S.	O2/d2d3-023, P2/d2d3-093
Squittieri Rosetti, C.	SP3/d2d3-200	Y	
Styers, E.	PP1/d2-039	Yesquen, P.	P2/d2d3-139
Suárez Ortega, L.	O1/d2-002, P2/d2d3-074	Yeste Fernández, D.	O1/d2-004, P2/d2d3-114, P2/d2d3-137, P2/d2d3-138, P2/d2d3-139, SP3/d2d3-188, SP3/d2d3-193
Susanna Calero, M.	P2/d2d3-118	Z	
T		Zapata, C.	O2/d2d3-025
Táboas Ledo, M.F.	SP3/d2d3-171	Zucchi, R.	O2/d2d3-028
Tarjuelo, I.	SP3/d2d3-191		
Tenorio, J.	M2/d3-002		
Terroba Seara, S.	SP3/d2d3-199, SP3/d2d3-203		
Thuyanh Thieu, V.	P2/d2d3-063		
Toledo Gotor, C.	SP3/d2d3-216		
Tolin Hernani, M.	SP3/d2d3-190		
Torrabías Rodas, M.	SP3/d2d3-156		
Torrabías, M.	PP1/d2-039		
Torres Peral, R.	SP3/d2d3-192		
Torres, M.	SP3/d2d3-222		
Travieso Suárez, L.	P2/d2d3-071, P2/d2d3-144		
Troyas Fernández			
De Garayalde, L.	P2/d2d3-085		
Trujillano Lidón, L.	P2/d2d3-087, SP3/d2d3-160		
Trujillo Caballero, L.	P2/d2d3-078		
Trujillo Tiebas, M.J.	O2/d2d3-029		
U			
Urretavizcaya Martínez, M.	P2/d2d3-125		
V			
Vado, Y.	P2/d2d3-104		
Valenzuela, I.	P2/d2d3-104		
Valiente Armero, A.	SP3/d2d3-201		
Valle Jiménez, M.	P2/d2d3-086		
Valle Martos, R.	P2/d2d3-086		
Vallespín, E.	O1/d2-002, O1/d2-008, O2/d2d3-017, P2/d2d3-058		
Valls, A.	P2/d2d3-083, PP1/d2-037, SP3/d2d3-169		
Valverde Viu, M.P.	P2/d2d3-066		
Vázquez Cobela, R.	SP3/d2d3-196		