Las deficiencias hormonales son frecuentes en la morbimortalidad 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 bivariante 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 sustitutoria. Hay una diferencia significativa entre el número de Gy de RTFP en los pacientes hipotiroideos y con déficit de GH, Mann-Withney 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 ± 1,66 SD, y en el primer año de tratamiento 0,27 ± 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/RevEspEndocrinolPediatr.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

Bahíllo 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 tratam iento 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/m^2. La HbA1c media previa al embarazo fue de 7,06% [DS 1,20], disminuyendo hasta HbA1c 6,22% [DS0,67] 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)], Alcaraz 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 pediatras 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 Pipaón, 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 disglicem ias). 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 inhibidor 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 inhibidor 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 *Appl1* 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.

O2/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 morbimortalidad 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 tipo1 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+/-3,5años 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.

O2/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 disglicemias, 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 ± 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 Siguero, 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/RevEspEndocrinolPediatr.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+/-3,8 años, siendo el 53,2% varones. Realizan seguimiento durante 5,8+/-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) trasplante 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+/-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 multidisciplinares que nos permitan mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.