

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

<sup>(1)</sup> Dep. de Nutrición, Facultad de Farmacia - UPV/EHU, Vitoria. <sup>(2)</sup> Dep. de Nutrición, HU Araba, Vitoria. <sup>(3)</sup> Nutrición UPV/EHU, Facultad de Farmacia - UPV/EHU, Vitoria. <sup>(4)</sup> Pediatría, HU Araba, Vitoria. <sup>(5)</sup> 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 adipocinas, como en los parámetros bioquímicos relacionados con este síndrome. Las adipocinas, 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  $\Delta$  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.<sup>(1)</sup>, Juste Ruiz, M.<sup>(2)</sup>, Ferrández Mengual, D.<sup>(2)</sup>, Corbalán Díaz, A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Infantil, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Alcázar Villar, M.J.<sup>(1)</sup>, Montes Bentura, D.<sup>(1)</sup>, García Rastrilla, R.<sup>(1)</sup>, Ontañón Nasarre, A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Porcar Cardona, I.<sup>(2)</sup>, Feliu Rovira, A.<sup>(1)</sup>, Escribano Subías, J.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Sant Joan de Reus, Reus. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Salamanca Fresno, L.<sup>(1)</sup>, Itza Martín, N.<sup>(1)</sup>, Guerrero Fernández, J.<sup>(1)</sup>, Ezquieta Zubizaray, B.<sup>(2)</sup>, González Casado, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Ariza Jiménez, A.B.<sup>(1)</sup>, Jiménez Villalta, M.T.<sup>(1)</sup>, De La Cámara Moraño, C.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 + 1,06 años, siendo la talla media al inicio del tratamiento de 114,82 + 6,11, con una DE media de -3,1 + 0,26. La media de la talla diana esperada para estas pacientes, era de 158,58 + 2,2 y la media del pronóstico de talla adulta era de 144,54 + 2,33 con una DE media de -2,67 + 0,87. Las niñas crecieron 8,85 cm (123,67 + 6,1) durante el primer año de tratamiento, reduciéndose la DE a 2,45 + 0,29. Durante el segundo año de tratamiento crecieron otros 6,67cm (130,3 + 5,51), con una DE media de -1,91 + 0,56. La media talla adulta final de estas niñas fue de 148,80 + 2,63, con una DE media de 2,2 + 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 4,26cm 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.<sup>(1)</sup>, Sevilla Ramos, P.<sup>(1)</sup>, López Andrés, N.<sup>(1)</sup>, Olalla Nadal, F.<sup>(1)</sup>, Montes Martín, L.<sup>(1)</sup>, Miras Aguilar, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Malpique, R.<sup>(2)</sup>, Faus Pérez, A.<sup>(1)</sup>, Ibáñez Toda, L.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. <sup>(2)</sup> 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 ( $7,2 \pm 2,8$  años), y una talla final de  $-1,4 \pm 0,7$  desviaciones estándar (DE), con una diferencia de  $-0,1 \pm 1,0$  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,  $4,8 \pm 1,2$  años; duración,  $10,0 \pm 1,9$  años) sobre la talla final en pacientes PEG.

#### Material y método

Estudio prospectivo en 25 pacientes (edad,  $19,8 \pm 3,3$  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  $\leq -2,0$  DE respecto a referencias específicas para la población (2); talla al inicio del tratamiento  $\leq -2,5$  DE y  $\leq -1,0$  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  $\pm$  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:  $-2,3 \pm 1,3$  DE; longitud:  $-3,3 \pm 2,0$  DE; edad gestacional:  $38,1 \pm 2,9$  semanas. TMP:  $-1,1 \pm 0,6$  DE. Al inicio del tratamiento, talla:  $-3,0 \pm 0,5$  DE; talla ajustada a la TMP:  $-1,9 \pm 0,8$  DE; VC:  $-1,6 \pm 1,0$  DE; dosis de HCr:  $55 \pm 10$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . Primer año de tratamiento, talla:  $-1,6 \pm 0,7$  DE; VC:  $5,4 \pm 2,3$  DE. Segundo año de tratamiento, talla:  $-1,1 \pm 1,1$  DE; VC:  $2,2 \pm 2,2$  DE. La edad de finalización del tratamiento fue  $14,8 \pm 1,4$  años (mujeres:  $14,0 \pm 0,7$  años, varones:  $15,2 \pm 1,5$  años). El desarrollo puberal en niñas (B2) se inició a los  $11,0 \pm 1,1$  años, y la menarquia se produjo a los  $13,3 \pm 1,2$  años; la pubertad en niños (volumen testicular  $\geq 4$  mL) empezó a los  $11,9 \pm 0,5$  años. La talla final, alcanzada en el total de la muestra, se situó en  $-1,2 \pm 0,8$  DE (mujeres,  $-1,2 \pm 0,6$  DE; varones,  $-1,2 \pm 1$  DE). La talla final fue  $-0,1 \pm 0,8$  DE respecto a TMP. El 40% superó la TMP en  $0,7 \pm 0,5$  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.<sup>(1)</sup>, Díaz Silva, M.<sup>(2)</sup>, Ríos Muñoz, A.<sup>(1)</sup>, Ibáñez Toda, L.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. <sup>(2)</sup> 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  $\leq -1$  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:  $38 \pm 2$  semanas. En edad adulta, el IMC fue de  $-0,6 \pm 0,9$  DE; 2 pacientes presentaban sobrepeso grado II ( $27-29,9 \text{ kg/m}^2$ )<sup>(1)</sup>. Trece pacientes (68%) presentaron hipertensión, con cifras de TAS  $>130$  mmHg y/o TAD  $>80$  mmHg<sup>(2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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.<sup>(1)</sup>, Juanes, M.<sup>(2)</sup>, Martín Hernández, D.<sup>(3)</sup>, Martín Alonso, M.<sup>(1)</sup>, González Verdugo, M.R.<sup>(4)</sup>, Marcos Vadillo, E.<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica. Unidad de Enfermedades Raras, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(2)</sup> Universidad de Salamanca, Salamanca. <sup>(3)</sup> Servicio de Radiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(5)</sup> 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](http://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.<sup>(1)</sup>, Rodríguez Arnao, M.D.<sup>(1)</sup>, Díez López, I.<sup>(2)</sup>, Ramírez Fernández, J.<sup>(3)</sup>, Villalobos Navarro, T.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Araba, Vitoria. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid. <sup>(4)</sup> 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, Easypod™, 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 (*Easypod™ connect observational study*) fue específicamente diseñado para cuantificar la adherencia de pacientes en tratamiento con r-hGH a través de Easypod™, 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 Easypod™. 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

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

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* <sup>(2)</sup> *Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* <sup>(3)</sup> *Cirugía Plástica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* <sup>(4)</sup> *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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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.<sup>(1)</sup>, Moratalla Jareño, E.<sup>(1)</sup>, León Cariñena, S.<sup>(1)</sup>, De Mingo Alemany, C.<sup>(1)</sup>, Herro García, A.<sup>(1)</sup>, Moreno Macián, F.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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. *Pterigium 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.<sup>(1)</sup>, Martínez-Aedo Ollero, M.J.<sup>(2)</sup>, López-Siguero, J.P.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital de Mérida, Mérida. <sup>(2)</sup> 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 $\beta$* , *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 gonadotropinas 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  $\mu$ UI/mL (VN 0,20 - 5,00  $\mu$ 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.<sup>(1)</sup>, Pozo Román, J.<sup>(1)</sup>, Güemes Hidalgo, M.<sup>(1)</sup>, Martos Moreno, G.Á.<sup>(1)</sup>, Duat Rodríguez, A.<sup>(2)</sup>, Argente, J.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de endocrinología pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Barreda Bonis, A.C.<sup>(1)</sup>, Bueno Lozano, G.<sup>(2)</sup>, Mora Palma, C.<sup>(1)</sup>, Carceller Benito, F.<sup>(3)</sup>, Martínez Badas, I.<sup>(4)</sup>, González Casado, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>(3)</sup> Servicio de Neurocirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Escribano Muñoz, A.<sup>(2)</sup>, Romero Egea, M.J.<sup>(2)</sup>, Martos Tello, J.M.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.* <sup>(2)</sup> *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 factores 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.<sup>(1)</sup>, Ros Pérez, P.<sup>(2)</sup>, García Santiago, F.A.<sup>(3)</sup>, Vallespín, E.<sup>(4)</sup>, Del Pozo, Á.<sup>(4)</sup>, Solís López, M.<sup>(3)</sup>, González Casado, I.<sup>(5)</sup>, Heath, K.<sup>(4)</sup>, Campos Barros, Á.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. Centro de Salud Galapagar, Galapagar, Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda.

<sup>(3)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER U753), ISCIII, Madrid.

<sup>(5)</sup> 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- $\beta$  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**

Diez López, I.<sup>(1)</sup>, Sarasua Miranda, A.<sup>(2)</sup>, San Juan, M.<sup>(2)</sup>, Lorente Blázquez, I.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Sección endocrinología infanto-juvenil - Servicio de Pediatría, HU Araba, Vitoria. <sup>(2)</sup> 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±3,1 años (43% con cetoacidosis vs 57% sin cetoacidosis), HbA1c media al debut de 10,9 +/-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<sup>5</sup> (*Horm Res Paediatr*, 74) y de 11,6 casos según Detp. de Salud. En Álava es de 15,1 casos/10<sup>5</sup> (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.<sup>(1)</sup>, Sarasua Miranda, A.<sup>(2)</sup>, San Juan, M.<sup>(2)</sup>, Lorente Blazquez, I.<sup>(2)</sup>.

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

Peix Triay, M.<sup>(1)</sup>, Bretxa Lloret, C.<sup>(2)</sup>, De Cabo Frances, F.<sup>(3)</sup>, Ghio Maestre, B.<sup>(4)</sup>, Cuatrecasas Cambra, G.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Centro Médico Teknon, Barcelona. <sup>(2)</sup> Dietética y Nutrición, Centro Médico Teknon, Barcelona. <sup>(3)</sup> Endocrinología, Clínica Sagrada Familia, Barcelona. <sup>(4)</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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.<sup>(1)</sup>, Abio Albero, S.<sup>(2)</sup>, Ferrer Lozano, M.<sup>(3)</sup>, De Arriba Muñoz, A.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital de Barbastro, Barbastro.* <sup>(2)</sup> *Pediatría, Hospital San Jorge, Huesca.* <sup>(3)</sup> *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](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.<sup>(1)</sup>, Balogh, E.<sup>(1)</sup>, Thuyanh Thieu, V.<sup>(2)</sup>, Jiletcovici, A.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Eli Lilly and Company, Madrid.* <sup>(2)</sup> *Eli Lilly and Company, Basingstoke.* <sup>(3)</sup> *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  $\leq 70$  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 MONOGENICA

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

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Comarcal de Inca, Inca. <sup>(3)</sup> 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 alógeno 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**

Abió Alberó, S.<sup>(1)</sup>, Lalaguna Mallada, P.<sup>(2)</sup>, Ferrer Lozano, M.<sup>(3)</sup>, De Arriba Muñoz, A.<sup>(3)</sup>, López Ubeda, M.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital San Jorge, Huesca. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Comarcal de Barbastro, Barbastro. <sup>(3)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

En los últimos años 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 cómo 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 crónicas. En el caso de la diabetes las actuaciones encaminadas a proporcionar un mejor control metabólico se traducen en una mejor calidad de vida.

*Objetivos*

El objetivo principal de este estudio es valorar la CVRS en los niños y adolescentes afectados de DM1 en el área de salud de Huesca. Secundariamente se va a valorar la influencia del control metabólico, sexo y edad sobre la calidad de vida además de comparar los resultados obtenidos entre la percepción de los pacientes y la de sus progenitores.

*Material y métodos*

Estudio observacional transversal y retrospectivo, realizado en los pacientes con DM1 de 4 a 17 años controlados en las consultas de Endocrinología pediátrica de dos hospitales del área de salud de Huesca. Recogida de datos de las historias clínicas y cumplimentación de cuestionario PedsQL3.0™ para valoración 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 años y tiempo medio de evolución de la diabetes de 5,27±3,11 años. La HbA1c media en el último año de 7,63±1,18 %, con un 60% de la muestra con buen control metabólico (HbA1C<7,5%). La puntuación media del PedsQL3.0™ 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 correlación negativa entre los niveles de HbA1C y la percepción 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 estadísticamente significativas.

*Conclusiones*

Mantener un buen control metabólico de la diabetes mellitus tipo 1 ayuda a mejorar la percepción 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**

**MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA Y CONTROL METABÓLICO EN EDAD PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL COMARCAL**

Kalbouza, S.<sup>(1)</sup>, Valverde Viu, M.P.<sup>(1)</sup>, Fuentes Fuentes, M.T.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Pediatría, Hospital Universitario Vinalopó, Elche.

*Introducción*

La monitorización continua de glucosa mejora el control de los pacientes con DM tipo I cuando se usa de forma adecuada con tratamiento insulínico intensivo. La financiación del sistema de monitorización flash de glucosa (MFG) en la comunidad valenciana para los niños de 4-18 años 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 últimas 8 horas cuando el paciente acerca el lector al sensor lo que permite un mejor ajuste de su tratamiento con una mejoría de su control glucémico, reducción 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 múltiples dosis (MDI) y educación diabetológica permite mejorar el control metabólico de los niños con DM tipo I de nuestra área. Material y Método: Estudio retrospectivo en un Hospital comarcal de niños de 4-16 años con DM tipo I durante 6 meses consecutivos de marzo a diciembre de 2018. Criterios de inclusión: pacientes con DM tipo I de 4 a 16 años candidatos al uso de MFG que reciben tratamiento MDI y adecuada adherencia al tratamiento. Criterios de exclusión: pacientes menores de 4 años, que hayan rechazado la MFG, falta de adherencia al tratamiento, uso discontinuo de los dispositivos y niños 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 +/-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.<sup>(1)</sup>, Pérez Sánchez, J.<sup>(2)</sup>, Corripio Collado, R.<sup>(2)</sup>, Rivera Lujan, J.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Medicina Pediátrica, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. <sup>(2)</sup> 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 ± 3 años; 52% sexo masculino; media de 7 ± 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.<sup>(1)</sup>, Gómez Sanz, A.<sup>(2)</sup>, Llacer Morell, C.<sup>(3)</sup>, Sanz Gallur, J.<sup>(4)</sup>, Calvo Rigual, F.<sup>(1)</sup>.

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

mera, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva. <sup>(4)</sup> *Endocrino adultsos, 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.<sup>(1)</sup>, Bertholt Zuber, L.<sup>(1)</sup>, Naranjo González, C.<sup>(1)</sup>, Palenzuela Revuelta, I.<sup>(1)</sup>, Muñoz Cacho, P.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Endocrinología infantil, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.* <sup>(2)</sup> *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 ±3,16 años (5,2-19), tiempo de evolución de la diabetes 6 años±3,21, edad media al debut 7,5±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±3,31, HbA1c media previa al uso del SFI 7,58±0,75, HbA1c al inicio 7,69±1, HbA1c a los 3 meses 7,58±0,97, HbA1c a los 6 meses 7,54±0,8, HbA1c a los 12 meses 7,73±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.<sup>(1)</sup>, Bosch Muñoz, J.<sup>(1)</sup>, Mizab Mellah, C.<sup>(2)</sup>, Hernández García, M.<sup>(2)</sup>, Gutiérrez Carrasquilla, L.<sup>(2)</sup>, Escuer Morell, M.J.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Pediatría, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>(2)</sup> 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  $\geq 0,53$ 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.<sup>(1)</sup>, Rodríguez Delhi, C.<sup>(2)</sup>, Mayoral González, B.<sup>(1)</sup>, Huidobro Fernández, B.<sup>(3)</sup>, Travieso Suárez, L.<sup>(1)</sup>, Riaño Galán, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital San Agustín, Avilés. <sup>(3)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Quinteiro González, S.<sup>(1)</sup>, Domínguez García, A.<sup>(1)</sup>, Cordero Jorge, V.<sup>(1)</sup>, Alemán Rodríguez, S.<sup>(1)</sup>, García, L.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas, Las Palmas. <sup>(2)</sup> 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 (glimpiride, 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 (glimpiride, 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.<sup>(1)</sup>, Fernández Villar, A.M.<sup>(1)</sup>, Regueras Santos, L.<sup>(1)</sup>, Quiroga González, R.<sup>(1)</sup>, Martínez Badás, J.P.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Molina-Giraldo, P.<sup>(1)</sup>, Cardona-Hernández, R.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 ± 3,9 años (rango 2,3-17); sexo (59%/41%); tiempo de evolución diabetes 6,50 ±

3,58 años (1,3-14,1). Tiempo desde que comenzó a usar terapia bomba-sensor integrada 1,7 ± 1,18 (0,1-1,7). HbA1c 6,41 ± 0,66% (5,5-7,7%). Requerimientos de insulina 0,8 ± 0,2 U/kg/día (0,51-1,17). Tasa basal 34,4 ± 8,79% (23-53%) de la dosis total diaria (DTD). Total bolus/día 8,3 ± 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 ± 18,81 mg/dl (118-206). Desviación estándar de glucosa del sensor 60,5 ± 11,22 mg/dl (32-80). % TIR 54 ± 12,66% (30-86). % <70 mg/dl 5,82 ± 5,35% (0-18); % >180 mg/dl 40,18 ± 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 ± 8,0 (55-80); Límite bajo noche (mg/dl): 64,7 ± 8,3 (55-80); Uso del sensor 79,9 ± 15,1%; Duración de suspensión (h): 3,66 ± 1,85; Duración suspensión antes del límite bajo (h): 3,45 ± 1,70; Duración suspensión en límite bajo (h): 0,21 ± 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.<sup>(1)</sup>, Mora Sitja, M.<sup>(1)</sup>, Carrascón González-Pinto, L.<sup>(1)</sup>, González Ruiz De León, E.<sup>(1)</sup>, Rodríguez Arnao, D.<sup>(1)</sup>, Rodríguez Sánchez, A.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 IMC > 2 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  $+4,3$  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 (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 (Rho Spearman =  $-0,606$ ;  $p=0,048$ ) y durante la edad adulta (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.<sup>(1)</sup>, Martín Talavera, M.<sup>(2)</sup>, García García, E.<sup>(2)</sup>, Gómez Gila, A.L.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Moreno Carrasco, J.L.<sup>(1)</sup>, Serrano Vallés, C.<sup>(2)</sup>, Bartolomé Albistegui, M.J.<sup>(1)</sup>, Melero González, A.<sup>(3)</sup>, Rellán Rodríguez, S.<sup>(4)</sup>.*

<sup>(1)</sup> *Pediatría- Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.* <sup>(2)</sup> *Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.* <sup>(3)</sup> *Pediatría-Neurología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.* <sup>(4)</sup> *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 (*cubitus 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.<sup>(1)</sup>, Trujillo Caballero, L.<sup>(1)</sup>, Hoyos Gurrea, R.<sup>(1)</sup>, Peinado Garrido, A.<sup>(1)</sup>.*

<sup>(1)</sup> *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.<sup>(1)</sup>, López De Lara, D.<sup>(1)</sup>, Pérez Rodríguez, O.<sup>(1)</sup>, Forrester Zapata, D.<sup>(1)</sup>, Cuellar, I.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Infantil, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>(2)</sup> 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 psicossocial.

#### 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.<sup>(1)</sup>, Cabero Pérez, M.J.<sup>(1)</sup>, Gómez Acebo, I.<sup>(2)</sup>, Gortazar Arias, M.P.<sup>(1)</sup>, Bertholt Zuber, M.L.<sup>(1)</sup>, Merino Fernández, A.I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>(2)</sup> 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  $\geq$ 40), el 1.6% (34) presentaba bajo peso (IMC  $\leq$ 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 $\pm$ 5.13 años (18-44). IMC 27.69 $\pm$ 5.88 (18.03-40.20), 13.5% con sobrepeso y 43.7% con obesidad. Peso medio 72.98 $\pm$ 16.51kg (44-121) y talla 162.4 $\pm$ 6.4cm (150-180cm). 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 si 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+4SG  $\pm$  1.68 (30+6 – 41+5). Peso RN 3242 $\pm$ 507gr (SDS -0.05 $\pm$ 1.12). Longitud RN 49.46 $\pm$ 2.24cm (SDS -0.05 $\pm$ 1.08cm). PC RN 34.46 $\pm$ 1.45cm (SDS 0.03 $\pm$ 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 si 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.<sup>(1)</sup>, Sanz, N.<sup>(1)</sup>, Sierra, C.<sup>(2)</sup>, López-Bermejo, A.<sup>(3)</sup>, Bassols, J.<sup>(4)</sup>, Ibáñez, L.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. <sup>(2)</sup> Bioquímica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. <sup>(3)</sup> Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona. <sup>(4)</sup> 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 eicosapentaenoico (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.<sup>(1)</sup>, Campderrós, L.<sup>(2)</sup>, López-Bermejo, A.<sup>(3)</sup>, De Zegher, F.<sup>(4)</sup>, Villarroya, F.<sup>(5)</sup>, Ibáñez Toda, L.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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. <sup>(2)</sup> Dpto de Bioquímica y Biología Molecular e Instituto de Biomedicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. <sup>(3)</sup> Dpto de Pediatría y Girona Institut for biomedical research, Hospital Dr. Josep Trueta Girona y Institut for biomedical research, Girona. <sup>(4)</sup> Pediatric & adolescent Endocrinology, University Hospital Gasthuisberg and department of Development & Regeneration University of Leuven, University of Leuven, Leuven. <sup>(5)</sup> 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,  $41.4 \pm 0.7$  años; BMI,  $25.1 \pm 0.5$  kg/m<sup>2</sup> (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.<sup>(1)</sup>, Valls, A.<sup>(2)</sup>, Martínez, M.<sup>(2)</sup>, Ramon, M.<sup>(3)</sup>, Murillo, M.<sup>(2)</sup>, Sánchez-Infantes, D.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Instituto de investigación Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>(3)</sup> 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 (Bstd=0,42, p=0,008) pero no en niños

(Bstd=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.<sup>(1)</sup>, Chueca Guindulain, M.<sup>(1)</sup>, Berrade Zubiri, S.<sup>(1)</sup>, Andrés Sesma, C.<sup>(1)</sup>, Moreno González, P.<sup>(1)</sup>, Malumbres Chacón, M.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Díez Bayona, V.<sup>(1)</sup>, Troyas Fernández De Garayalde, L.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *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.<sup>(1)</sup>, Cañete Vázquez, M.D.<sup>(2)</sup>, Martos Estepa, R.<sup>(3)</sup>, Valle Jiménez, M.<sup>(4)</sup>, Cañete Estrada, R.<sup>(5)</sup>, Jiménez Reina, L.<sup>(6)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Hospital Universitario La Paz, Madrid.* <sup>(2)</sup> *IMIBIC, Córdoba.* <sup>(3)</sup> *Centro de Salud Valle de los Pedroches. IMIBIC, Córdoba.* <sup>(4)</sup> *Hospital Valle de los Pedroches. IMIBIC, Córdoba.* <sup>(5)</sup> *Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. IMIBIC. Ciberob, Córdoba.*

ba. <sup>(6)</sup> 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

### EFECTOS 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.<sup>(1)</sup>, Laliena Oliva, C.<sup>(2)</sup>, Trujillano Lidón, L.<sup>(2)</sup>, Ascaso Matamala, Á.<sup>(2)</sup>, Moreno Santos, M.P.<sup>(2)</sup>, Bueno Lozano, M.G.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, González De Manueles, E.<sup>(2)</sup>, De La Mata Sauca, A.<sup>(1)</sup>, Pérez Segura, P.<sup>(1)</sup>, Garcés Segura, C.<sup>(3)</sup>, Soriano Guillén, L.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.* <sup>(2)</sup> *Fundación Jiménez Díaz, Madrid.* <sup>(3)</sup> *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.<sup>(1)</sup>, Pérez Segura, P.<sup>(1)</sup>, De Dios Huerta, O.<sup>(2)</sup>, Aragón Gómez, I.<sup>(1)</sup>, Garcés Segura, C.<sup>(2)</sup>, Soriano Guillén, L.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.* <sup>(2)</sup> *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 demográficas: 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.<sup>(1)</sup>, García Cuartero, B.<sup>(1)</sup>, García Lacalle, C.<sup>(2)</sup>, Sánchez Escudero, V.<sup>(1)</sup>, Sánchez Salado, L.<sup>(1)</sup>, González Vergaz, A.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.* <sup>(2)</sup> *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 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) 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 (enzimoimmunoanálisis 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  $27,65 \text{ kg}/\text{m}^2$  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.<sup>(1)</sup>, Catalán Lambán, A.<sup>(1)</sup>, Morrell Azanza, L.<sup>(2)</sup>, Ojeda Rodríguez, A.<sup>(2)</sup>, Oliver Ollid, A.<sup>(1)</sup>, Chueca Guindulain, M.J.<sup>(3)</sup>, Martí Del Moral, A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Pediatría, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>(2)</sup> Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>(3)</sup> 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  $> 90$ ) 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.<sup>(1)</sup>, Dorado-Ceballos, E.<sup>(2)</sup>, Lizarra-Mollinedo, E.<sup>(3)</sup>, Mas-Parés, B.<sup>(3)</sup>, Ibáñez, L.<sup>(4)</sup>, Bassols, J.<sup>(3)</sup>, López-Bermejo, A.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona.* <sup>(2)</sup> *Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta de Girona, Girona.* <sup>(3)</sup> *Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona.* <sup>(4)</sup> *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 ( $\beta$  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.<sup>(1)</sup>, García-Ribera Ruiz, S.<sup>(1)</sup>, Ramon-Krauel, M.<sup>(1)</sup>, Ibáñez, L.<sup>(1)</sup>, Corripio, R.<sup>(2)</sup>, Lerin, C.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.* <sup>(2)</sup> *Endocrinología Pediátrica, Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell.* <sup>(3)</sup> *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 morbimortalidad. 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;  $11.5 \pm 4.3$  años; IMC-SDS  $1.34 \pm 1.44$ ). 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.<sup>(1)</sup>, González Leal, R.<sup>(1)</sup>, Argente Oliver, J.<sup>(1)</sup>, Martos Moreno, G.Á.<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> 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% prepuberales; 75,8% caucásicos/19,0% hispanos; edad: 10,46±3,28 años, IMC: +4,01±1,49 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±1,60 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<sup>2</sup>:14,70;  $p<0,05$ ), prepuberales (X<sup>2</sup>:6,39;  $p<0,05$ ) e hispanos (X<sup>2</sup>: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±1,87 SDS, menor que el IMC-SDS en I en -0,37±1,25 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±2,07;  $p<0,001$ ), 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±53,54 mg/dl;  $p<0,01$ ). Los niveles de HDL aumentaron en F (+2,81±8,72 mg/dl;  $p<0,001$ ). Los niveles de LDL disminuyeron en F (-4,89±17,50 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.<sup>(1)</sup>, Santos Rosendo, C.<sup>(2)</sup>, González Domínguez, A.<sup>(1)</sup>, Bugatto González, F.<sup>(3)</sup>, Lechuga Sancho, A.M.<sup>(4)</sup>, Mateos Bernal, R.M.<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Grupo IN-CO24, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>(2)</sup> Departamento de Biología, Universidad de Cádiz, Cádiz. <sup>(3)</sup> UGC Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>(4)</sup> Departamento Materno Infantil y Radiología, Universidad de Cádiz, Cádiz. <sup>(5)</sup> 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 (-NO<sub>2</sub>) 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 1.9nmol 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/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 μmol 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.<sup>(1)</sup>, Visiedo García, F.M.<sup>(2)</sup>, González Domínguez, A.<sup>(3)</sup>, Jiménez Gómez, G.<sup>(4)</sup>, Lechuga Sancho, A.M.<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup> Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz, Puerto Real.

<sup>(2)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA) Grupo IN-CO24, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>(3)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Grupo IN-CO24, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>(4)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA), Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>(5)</sup> 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 supra fisiológicas (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 supra fisiológicas 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 supra fisiológicas. 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 supra fisiológica 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 (O<sub>2</sub>) 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.<sup>(1)</sup>, García Ventura, M.<sup>(2)</sup>, De Arriba Muñoz, A.<sup>(3)</sup>, Izquierdo Hernández, B.<sup>(4)</sup>, Romero Sánchez, N.<sup>(5)</sup>, Rite Gracia, S.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría., Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>(3)</sup> Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>(4)</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>(5)</sup> 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  $\geq 34$  SEG, peso y/o longitud  $< -2$ SDS (8 a los 5 minutos y ausencia de reanimación neonatal. Criterios de exclusión: Cromosopatías 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  $2250 \pm 217$  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  $3550 \pm 352$  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  $1,15 \pm 0,2$   $\mu$ g/ml en el grupo de RN PEG frente a valores de  $37,6 \pm 15$  ng/ml y  $1,6 \pm 0,39$   $\mu$ g/ml respectivamente sin significación estadística.

En cuanto al resto de valores, los RN PEG presentan los siguientes resultados: TSH  $9,05 \pm 3,8$   $\mu$ UI/ml, T4 libre  $0,93 \pm 0,13$  ng/dl, cortisol  $5,8 \pm 2,9$   $\mu$ g/dl, ACTH  $162 \pm 100$  pg/ml, prolactina  $451,4 \pm 200$  ng/ml, insulina  $3 \pm 2$   $\mu$ UI/ml. Mientras que el grupo control presentan los siguientes valores: TSH  $7,4 \pm 4,4$   $\mu$ UI/ml, T4 libre  $0,9 \pm 0,14$  ng/dl, cortisol  $6,3 \pm 3,5$   $\mu$ g/dl, prolactina  $384 \pm 184$  ng/

ml, insulina  $4 \pm 3,22$   $\mu$ 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.<sup>(1)</sup>, Portela Liste, A.<sup>(1)</sup>, Rodrigo Bello, M.T.<sup>(2)</sup>, Murray Hurtado, M.<sup>(3)</sup>, García Nieto, V.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. <sup>(2)</sup> Radiología pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. <sup>(3)</sup> Nutrición Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. <sup>(4)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Nuevo Casals, S.<sup>(1)</sup>, Roca Portella, B.<sup>(1)</sup>, Prats-Puig, A.<sup>(2)</sup>, Ibáñez, L.<sup>(3)</sup>, Bassols, J.<sup>(2)</sup>, López Bermejo, A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.* <sup>(2)</sup> *Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona.* <sup>(3)</sup> *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 prepuberales.

### Sujetos y métodos

Se analizó una cohorte de 249 niños sanos prepuberales (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- $\beta$  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- $\beta$  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 prepuberales 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.<sup>(1)</sup>, Rivero Martín, M.J.<sup>(1)</sup>, García Rastrilla, R.<sup>(1)</sup>, Montes Bentura, D.<sup>(1)</sup>, Alarcón Alacio, M.T.<sup>(1)</sup>, Castaño González, L.A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. Madrid.* <sup>(2)</sup> *BioCruces, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo (Bizkaia).*

### 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/m<sup>2</sup> (+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. Ca<sub>T</sub>: 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.<sup>(1)</sup>, Baza Del Amo, A.<sup>(1)</sup>, Alonso, L.<sup>(1)</sup>, García Urruzola, F.<sup>(1)</sup>, Rey Galán, C.<sup>(1)</sup>, Riaño Galán, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 mosaïcismo 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 moni-

zación (medición de talla e IGF-1 periódicamente) presentando toda 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.<sup>(1)</sup>, Castro Corral, L.<sup>(2)</sup>, De Sotto Esteban, D.<sup>(3)</sup>, Armero Bujaldón, C.<sup>(1)</sup>, Mínguez Vanrell, M.<sup>(2)</sup>, Caimari Jaume, M.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Comarcal de Inca, Inca. <sup>(3)</sup> 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 multiquístico 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 microencefálico 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: PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO 1A VERSUS PSEUDOPSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Vado, Y.<sup>(1)</sup>, Garzón-Lorenzo, L.<sup>(2)</sup>, Pereda, A.<sup>(1)</sup>, Valenzuela, I.<sup>(3)</sup>, Sánchez Del Pozo, J.<sup>(4)</sup>, Pérez De Nanclores, G.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Grupo de Investigación de Enfermedades Raras, Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, Álava. <sup>(2)</sup> Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(3)</sup> Área de Genética Clínica i Malalties Minoritàries, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(4)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Bonet Alcaina, M.<sup>(1)</sup>, Pérez Jurado, L.<sup>(2)</sup>, Aznar Lain, G.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona.* <sup>(2)</sup> *Genética clínica, Hospital del Mar, Barcelona.* <sup>(3)</sup> *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 valgus 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.<sup>(1)</sup>, Cruz Rojo, J.<sup>(1)</sup>, Martínez López, M.D.<sup>(1)</sup>, Gómez Cano, M.D.<sup>(1)</sup>, Pérez Mohand, P.P.<sup>(1)</sup>, Sánchez Del Pozo, J.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *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.<sup>(1)</sup>, Romero Pérez, M.M.<sup>(1)</sup>, Bermúdez De La Vega, J.A.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 testes 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.<sup>(1)</sup>, Saez Gallego, B.<sup>(1)</sup>, Velázquez González, A.<sup>(1)</sup>, Barreda Bonis, A.C.<sup>(1)</sup>, Salamanca Fresno, L.<sup>(1)</sup>, González Casado, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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: cardiológicas 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.<sup>(1)</sup>, Rodríguez León, B.<sup>(2)</sup>, Perriñez Vasco, Á.<sup>(2)</sup>, López Becerra, Y.<sup>(2)</sup>, Espino Aguilar, R.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad endocrinología pediátrica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>(2)</sup> 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/m<sup>2</sup> (+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.<sup>(1)</sup>, Sánchez Del Pozo, J.<sup>(2)</sup>, Donate, J.M.<sup>(3)</sup>, García, M.D.<sup>(1)</sup>, Ezquieta, B.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(3)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Mora Palma, C.<sup>(2)</sup>, Guerrero Fernández, J.<sup>(2)</sup>, Del Pozo Maté, Á.<sup>(3)</sup>, Fernández Cancio, M.<sup>(4)</sup>, González Casado, I.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Laboratorio de Endocrinología Molecular. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. CIBERER. ISCIII., Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Unidad de Bioinformación.

mática. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. CIBERER. ISCIII., Madrid. <sup>(4)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Lacort Peralta, I.<sup>(2)</sup>, De La Cámara Moraño, C.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>(2)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Juste Ruiz, M.<sup>(2)</sup>, Ferrández Mengual, D.<sup>(2)</sup>, Corbalán Díaz, A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Infantil, Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant. <sup>(2)</sup> 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 mcU/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.<sup>(1)</sup>, Campos Martorell, A.<sup>(1)</sup>, Clemente León, M.<sup>(2)</sup>, Camats Tarruella, N.<sup>(3)</sup>, Fernández-Cancio, M.<sup>(3)</sup>, Antolín Mate, M.<sup>(4)</sup>, García Arumí, E.<sup>(4)</sup>, Yeste Fernández, D.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Endocrinología

*Pediátrica. 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*, *DUOXA2*, *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.<sup>(1)</sup>, Garzón Lorenzo, L.<sup>(1)</sup>, Cruz Rojo, J.<sup>(1)</sup>, Orío Hernández, M.<sup>(2)</sup>, Cabezas Tapia, M.E.<sup>(2)</sup>, Sánchez Del Pozo, J.<sup>(1)</sup>.*

<sup>(1)</sup> *Pediatría. Endocrinología Infantil., Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.* <sup>(2)</sup> *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, antitiroglubulina 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.<sup>(1)</sup>, Segovia Ortí, R.<sup>(2)</sup>, Pérez De Nanclares Leal, G.<sup>(3)</sup>, Castro Corral, L.<sup>(4)</sup>, Minguez Vinardell, M.<sup>(4)</sup>, Caimari Jaume, M.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.* <sup>(2)</sup> *Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.* <sup>(3)</sup> *Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Hospital Universitario Araba, Álava.* <sup>(4)</sup> *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  $\alpha$  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. Fascias 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  $\mu$ UI/mL, T4 1.02 ng/dl. PTH 31 pg/mL, 25-OH vitamina D 31 ng/mL. Calcificaciones renales corticomedulares. 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 fosfocálcico. 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.<sup>(1)</sup>, Ascaso Matamala, Á.<sup>(2)</sup>, Bermúdez Cameo, R.<sup>(3)</sup>, Ramos Fuentes, F.<sup>(4)</sup>, Ventura Faci, M.P.<sup>(5)</sup>, Bueno Lozano, M.G.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>(2)</sup> Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>(3)</sup> Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>(4)</sup> Genética Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>(5)</sup> 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 hemiciogosis del gen *MTM1*: c.141\_144del (p.Glu48Leufs\*24), con el hallazgo casual de mutación en heterociogosis 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. EVO-LUCIÓN 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 portador, 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.<sup>(1)</sup>, Bilbao Gassó, L.<sup>(1)</sup>, Montells Fuster, S.<sup>(1)</sup>, Susanna Calero, M.<sup>(1)</sup>, Domènech Marcè, E.<sup>(1)</sup>, Rovira Girabal, N.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *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.<sup>(1)</sup>, Vázquez Verónica, P.<sup>(1)</sup>, Costa Posada, U.<sup>(1)</sup>, Pardellas Carollo, Y.<sup>(1)</sup>, Chamorro Martín, J.L.<sup>(1)</sup>, Fernández Lorenzo, J.R.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *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, traducándose 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<sup>+5</sup>. 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.<sup>(1)</sup>, Sanz Fernández, M.<sup>(2)</sup>, Huidobro Fernández, B.<sup>(3)</sup>, Rodríguez Sánchez, A.<sup>(2)</sup>, Rodríguez Arnao, M.D.<sup>(2)</sup>, González Marqués, J.<sup>(4)</sup>.*

*<sup>(1)</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>(4)</sup> 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 ( $\text{Tc}^{99}$ ) 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.<sup>(1)</sup>, Huidobro Fernández, B.<sup>(2)</sup>, Sanz Fernández, M.<sup>(3)</sup>, Rodríguez Sánchez, A.<sup>(3)</sup>, Rodríguez Arnao, M.D.<sup>(3)</sup>, González Marqués, J.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>(3)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(4)</sup> 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 otro 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 tiroidea eutópica mediante ecografía. La dosis inicial media de LT4 fue de  $12,67\pm 2,13$   $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ , sin diferencias significativas según el tipo de tiroidea ( $F=3,5$ ;  $p=0,74$ ). 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 ( $50\pm 10$ ).

#### 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 Tiroidea / Paratiroides HETEROGENEIDAD GENÉTICA EN EL HIPOTIROIDISMO PRIMARIO NO-BOCIOGÉNICO ASOCIADO A ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y PULMONARES

Villafuerte, B.<sup>(1)</sup>, González, A.<sup>(2)</sup>, Sánchez Del Pozo, J.<sup>(3)</sup>, Simón, R.<sup>(4)</sup>, González, I.<sup>(5)</sup>, Ruiz, Á.<sup>(6)</sup>, Herranz, A.<sup>(7)</sup>, Nevado, J.<sup>(8)</sup>, Moreno, J.C.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Laboratorio Molecular de Tiroidea. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital de Alta Especialidad de Nuevo León, Monterrey. <sup>(3)</sup> Endocrinología y Dismorfología Infantil, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(4)</sup> Neurología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(5)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(6)</sup> Neurología Pediátrica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>(7)</sup> Laboratorio Molecular de Tiroidea, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(8)</sup> 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-Tiroidea (SCPT), causado por mutaciones o deleciones 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 deleciones 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 deleciones del cromosoma 14q que incluyen *NKX2-1* (y deleción intragénica de 250pb en el exón 2 del gen y deleción 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 deleción 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 delecciones 14q que afectan 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.<sup>(1)</sup>, Marín, S.<sup>(1)</sup>, Casano, P.<sup>(1)</sup>, Pérez Nanclares, G.<sup>(2)</sup>, Martorell, L.<sup>(3)</sup>, Ramón Krauel, M.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. <sup>(2)</sup> 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. <sup>(3)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Pintado Muñoz, M.<sup>(2)</sup>, Carcavilla Urquí, A.<sup>(1)</sup>, Itza Martín, N.<sup>(1)</sup>, Rabanal Retolaza, I.<sup>(3)</sup>, González Casado, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. <sup>(3)</sup> 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 hipoecoica 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.<sup>(1)</sup>, Urretavizcaya Martínez, M.<sup>(1)</sup>, Chueca Guindulain, M.<sup>(1)</sup>, Barriuso Lapresa, L.<sup>(2)</sup>, Martínez Ezquerro, M.J.<sup>(2)</sup>, Ascunce Elizaga, N.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. <sup>(2)</sup> 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) confirmándose 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 hipotiroxinemias del prematuro y 6 hipotiroidismos congénitos centrales. Además, se halló 1 caso en el que la primera determinación fue positiva y resultó ser una hipotiroxinemia 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.<sup>(1)</sup>, Herrero García, A.<sup>(1)</sup>, De Mingo Alemany, M.D.<sup>(1)</sup>, Leon Cariñena, S.<sup>(1)</sup>, Fernández Montesinos, A.<sup>(1)</sup>, Moreno Macián, F.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 $\alpha$  y TR $\beta$ ), 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 (24mU/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 (6.82ng/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.<sup>(1)</sup>, Gutiérrez Delgado, U.<sup>(1)</sup>, Pintos Tubert, C.<sup>(1)</sup>, Rodríguez Estévez, A.<sup>(1)</sup>, Vela Desojo, A.<sup>(1)</sup>, Rica Etxebarria, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 eutiroideo (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  $\geq 33$  semanas y/o  $\geq 1500$  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  $\mu\text{g}/\text{dL}$ (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  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , T4 retest (T4R) 5,6  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , T4L 0,7 ng/dL y TSH 0,9 mU/L. A los 15 días de vida cortisolemia 1,4  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (previa 11,3  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) sin interurrencias]. 8 DTBG con T4S media 4,0  $\pm$  1,3  $\mu\text{g}/\text{dL}$  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  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Al comparar la DTBG y el SEE se encontraron diferencias significativas en la función tiroidea en el retesting (T4: 4,6  $\pm$  2,1  $\mu\text{g}/\text{dL}$  vs 10,1  $\pm$  3,4  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 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 [medias (rango): SDRRN 11,8  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (3,7-14,3) vs CCG 10,4  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (6,7-18,2) vs sepsis 9,9  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (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.<sup>(1)</sup>, León Cano, L.<sup>(1)</sup>, Martos Lirio, M.F.<sup>(1)</sup>, Martínez Aedo, M.J.<sup>(1)</sup>, López Sigüero, J.P.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Pérez Mohand, P.P.<sup>(1)</sup>, Lázaro Rodríguez, I.<sup>(1)</sup>, Cruz Rojo, J.<sup>(1)</sup>, Pérez Alonso, V.<sup>(2)</sup>, Sánchez Del Pozo, J.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(2)</sup> 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 tiroidea 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 tiroidea 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 resecaos 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/m<sup>2</sup>, 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.<sup>(1)</sup>, Bosch Muñoz, J.<sup>(1)</sup>, Bordas Pérez, A.R.<sup>(1)</sup>, Martín Anson, M.C.<sup>(2)</sup>, López Ortega, R.<sup>(3)</sup>, Solé Mir, E.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.* <sup>(2)</sup> *Pediatría, CAP Onze de Setembre, Lleida.* <sup>(3)</sup> *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 A-HIDROXILASA.** **A PROPÓSITO DE UN CASO**

Ríos Segura, S.<sup>(1)</sup>, Leiva Gea, I.<sup>(2)</sup>, García, J.<sup>(3)</sup>, Ballester Pérez, A.<sup>(4)</sup>, Martínez Aedo, M.J.<sup>(2)</sup>, López Si-guero, J.P.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>(3)</sup> Unidad de Gestión, Hospital de Mérida, Mérida. <sup>(4)</sup> Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

#### Introducción

El raquitismo por déficit de 1 $\alpha$ -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 $\alpha$ -hidroxilasa responsable de la conversión de la 25-OH-D3 hepática (calcidiol) en 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-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 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-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)<sub>2</sub>-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 $\alpha$ -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.<sup>(1)</sup>, Martínez López, M.M.<sup>(1)</sup>, Lázaro Rodríguez, I.<sup>(2)</sup>, Cruz Rojo, J.<sup>(3)</sup>, Guerra García, P.<sup>(4)</sup>, Sánchez Del Pozo, J.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(2)</sup> Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(3)</sup> Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(4)</sup> 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 µIU/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 µIU/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 µIU/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 µIU/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 plasmaféresis 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 plasmaféresis.

**P2/d2d3-133 Tiroides / Paratiroides**  
**SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS**

Echeverría Arruti, K.<sup>(1)</sup>, Díaz-Moreno Elorz, U.<sup>(1)</sup>, Bermejo, R.<sup>(1)</sup>, Filgueira, A.<sup>(2)</sup>, Montero, M.D.<sup>(1)</sup>, Vidal, C.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca. <sup>(2)</sup> Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca. <sup>(3)</sup> 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 TR $\alpha$  y TR $\beta$ ), codificados por dos genes ((THRA, THRB) que regulan la expresión génica en tejidos diana. TR $\alpha$ 1 se expresa en mayor medida en el miocardio, músculo esquelético, tracto gastrointestinal y SNC. TR $\alpha$ 2 en la mayoría de los tejidos, pero su función no está definida. TR $\beta$ 1 se expresa en riñón, hígado y cerebro. TR $\beta$ 2 se ex-

presa en la cóclea y la retina. Las hormonas tiroideas se unen a los receptores TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2 y TR $\beta$ 1 con la misma afinidad. La incidencia de resistencia a hormonas tiroideas mediada por TR $\beta$  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 $\beta$ . 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 $\beta$ ). 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.<sup>(1)</sup>, Pulido, E.<sup>(2)</sup>, Salamanca, L.<sup>(3)</sup>, Pernas, A.<sup>(2)</sup>, Bahillo, P.<sup>(4)</sup>, Barrio, R.<sup>(5)</sup>, González Casado, I.<sup>(3)</sup>, Moreno, J.C.<sup>(2)</sup>.*

*<sup>(1)</sup> Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> Hospital Clínico Universitario, Valladolid. <sup>(5)</sup> 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 hipertirotrópinemia 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.<sup>(1)</sup>, Ortega Pérez, M.<sup>(1)</sup>, Berrade Zubiri, S.<sup>(1)</sup>, Chueca Guindulain, M.<sup>(1)</sup>, Moreno González, P.<sup>(1)</sup>, Malumbres Chacón, M.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> *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.<sup>(1)</sup>, Martín Talavera, M.<sup>(1)</sup>, Hernández Calvarro, A.E.<sup>(2)</sup>, Gómez Gila, A.L.<sup>(3)</sup>, García García, E.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* <sup>(2)</sup> *Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.* <sup>(3)</sup> *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.<sup>(1)</sup>, Fernández Cancio, M.<sup>(2)</sup>, Benito Sanz, S.<sup>(3)</sup>, Camats Tarruella, N.<sup>(2)</sup>, Mogas Viñals, E.<sup>(1)</sup>, Campos Martorell, A.<sup>(1)</sup>, Clemente León, M.<sup>(4)</sup>, Yeste Fernández, D.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Laboratorio Investigación Crecimiento y Desarrollo. Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR). CIBERER, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(3)</sup> INGEMM. CIBERER, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> 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 proximal y dos estructuras ovaladas en el canal 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 $\beta$ -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO III**

Narváez Echeverri, J.M.<sup>(1)</sup>, Fernández Álvarez, P.<sup>(2)</sup>, Campos Martorell, A.<sup>(1)</sup>, Fernández Cancio, M.<sup>(3)</sup>, Clemente Leon, M.<sup>(1)</sup>, Yeste Fernández, D.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Genética clínica y molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(3)</sup> Genética molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

*Introducción*

La enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo III (17 $\beta$ HSD3) cataliza la conversión de androstendiona ( $\Delta$ 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 pélvica: no se identifica útero ni ovarios, ambos testes de 1 cm de longitud en canales inguinales y ecoestructura normal. A Hormonal (Realizada al 4<sup>o</sup> 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),  $\Delta$ 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  $\beta$ -HCG: (3 dosis consecutivas IM 1.000 UI.): LH: 37.47 U/L, FSH: 11.11 U/L, T: 1.7 ng/ml,  $\Delta$ 4: 2.1 ng/ml. Cociente T/ $\Delta$ 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  $\beta$ -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/ $\Delta$ 4 inferior a 1 tras la administración de  $\beta$ -HCG orienta a un déficit de 17 $\beta$ 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.<sup>(1)</sup>, Yeste, D.<sup>(1)</sup>, Campos, A.<sup>(1)</sup>, Cueto, A.<sup>(2)</sup>, Royo, G.<sup>(3)</sup>, Clemente, M.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Servicio de Genética, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(3)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Prieto Bérchez, G.<sup>(1)</sup>, López Mármol, A.B.<sup>(2)</sup>, Vázquez Rueda, F.<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> *Pediatría, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Córdoba.* <sup>(2)</sup> *Pediatría Atención Primaria, Centro de Salud Carlos Castilla del Pino - IHP Córdoba, Córdoba.* <sup>(3)</sup> *Cirugía Pediátrica, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Córdoba.*

#### Introducción

El síndrome de McCune Albright (SMA) es una entidad multisistémica caracterizada por displasia fibrosa poliostrófica, 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 G $\alpha$ , 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 aromatasas (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.<sup>(1)</sup>, Puente Ubierna, L.<sup>(1)</sup>, Ruiz García, E.<sup>(1)</sup>, Royo Gómez, M.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Lázaro Rodríguez, I.<sup>(1)</sup>, Garzón Lorenzo, L.<sup>(1)</sup>, Ortiz Cabrera, N.V.<sup>(2)</sup>, Soriano Guillén, L.<sup>(2)</sup>, Martínez López, M.D.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(2)</sup> 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 Iznola, C.M.<sup>(1)</sup>, Echeverría Fernández, M.<sup>(1)</sup>, Orós Milián, E.<sup>(2)</sup>, Montes Bentura, D.<sup>(3)</sup>, Rico Pajares, M.<sup>(1)</sup>, Gutiérrez Álvarez, F.J.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital del Tajo, Aranjuez. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada. <sup>(4)</sup> 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 autosómica 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.<sup>(1)</sup>, Huidobro Fernández, B.<sup>(2)</sup>, Heath, K.E.<sup>(3)</sup>, Díaz González, F.<sup>(4)</sup>, Benito Sanz, S.<sup>(5)</sup>, Riaño Galán, I.<sup>(6)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>(2)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón., Gijón. <sup>(3)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPaz. CIBERER-ISCIII., Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(5)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). CIBERER ISCIII., Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(6)</sup> 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 ± 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.<sup>(1)</sup>, Carcavilla Urquí, A.<sup>(2)</sup>, Parrón Pajares, M.<sup>(3)</sup>, Aza Carmona, M.<sup>(4)</sup>, Heath, K.<sup>(4)</sup>, González Casado, I.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Infantil, Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> S. Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> S. Radiología Infantil, Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> 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/m<sup>2</sup> (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 acuñadas. 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/m<sup>2</sup> (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.<sup>(1)</sup>, Manso Pérez, A.<sup>(1)</sup>, Lacámara Ormaechea, N.<sup>(1)</sup>, Martínez Badás, I.<sup>(1)</sup>, Heath, K.E.<sup>(2)</sup>, Sentchordi Montané, L.<sup>(3)</sup>, Ros Pérez, P.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>(2)</sup> INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> 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  $12 \pm 16$  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  $-10 \pm 22$  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  $-12 \pm 14$  meses, mientras que la EOMTCF frente a EC fue de  $-7 \pm 15$  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.<sup>(1)</sup>, Pino, J.<sup>(2)</sup>, De La Torre, M.<sup>(3)</sup>, Cabanas, P.<sup>(4)</sup>, Pombo, M.<sup>(3)</sup>, Barreiro, J.<sup>(1)</sup>, Loidi, L.<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. USC., Santiago de Compostela. <sup>(2)</sup> Servicio de Traumatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC, Santiago de Compostela. <sup>(3)</sup> Pediatría, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela. <sup>(4)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría., Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. USC., Santiago de Compostela. <sup>(5)</sup> 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.<sup>(1)</sup>, Del Castillo Villaescusa, C.<sup>(1)</sup>, Pons Hernández, E.<sup>(1)</sup>, Navarro Ruiz, A.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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 U/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 afectos.