REVISTA ESPAÑOLA
Endocrinología Pediátrica
Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14-16 de octubre de 2020 — Congreso Virtual

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2020

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2020

FUNDACIÓN SEEP

Premios *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* de la FSEEP

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.

2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.

3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.

4. Se convocan **DOS premios anuales**:
   - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 euros.
   - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 euros.

5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.

6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.

7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.

8. Los premios serán entregados en el transcurso del 42 Congreso Virtual de la SEEP que se celebrará del 14 al 16 de octubre de 2020.

9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.

REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia-Saliente
Beatriz García Cuartero

Presidencia-Entrante
Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general
Marta Ferrer Lozano

Tesorería
Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales
María Alija Merillas
Roque Cardona Hernández
Concepción Fernández Ramos

42 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente
José Ignacio Labarta Aizpún

Vicepresidentes
Gloria Bueno Lozano
Marta Ferrer Lozano

Secretaría
Antonio de Arriba Muñoz

Presidente de Honor
Ángel Ferrández Longás

Vocales
Sonia Abió Albero
Carlos Calvo Ferrer
Manuel Carranza Ferrer
Santiago Conde Barreiro
Paula Lalaguna Mallada
María Teresa Llorente Cereza
Jesús Martín-Calama Valero
José Ignacio Perales Martínez
Marta Vara Callau

COMITÉ DE HONOR

Consejera de Sanidad del Gobierno de Aragón
Sira Repollés Lasheras

Rector de la Universidad de Zaragoza
José Antonio Mayoral Murillo

Gerente del Sector Zaragoza II
Luis Callén Sevilla

Decano de la Facultad de Medicina de Zaragoza
Javier Lanuza Giménez

Director del Hospital Universitario Miguel Servet
Juan Ramón Portillo del Olmo

Presidenta de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria
Gloria Bueno Lozano

Presidenta Entrante de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Itxaso Rica Echevarría

Presidenta Saliente de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Beatriz García Cuartero

Presidente del 42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
José Ignacio Labarta Aizpún

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta-Saliente
Beatriz García Cuartero

Presidenta-Entrante
Itxaso Rica Echevarría

Vocales
María Alijas Mejillas
Francisco Javier Arroyo
Roque Cardona Hernández
Concepción Fernández Ramos
Marta Ferrer Lozano
José Ignacio Labarta Aizpún

COMITÉ EDITORIAL

Directora
Lidia Castro Feijóo

Directores asociados
Laura Audí
Diego De Sotto
Concepción Fernández Ramos
Alfonso Lechuga Sancho
Leandro Soriano Guillén

PULSO ediciones

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2020 SEEP

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

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

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. 06500 (México)
Telf.: + -52 55 5980 9735

Paseo Club Deportivo, 1,
Edificio 15-A, 1ª planta
28223 Pozuelo de Alarcón
Telf.: +34 913 205 827

- ISSN 2013-7788 Endocrinología pediátrica (Internet)
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

© 2020 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Publicado por Pulso ediciones, S.L. Todos los derechos reservados.

sumario

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2020

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 11
Suplemento Congreso SEEP
Octubre 2020

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020
Congreso Virtual

Editorial

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: ¿un nuevo congreso o una nueva forma de hacer un congreso? 5
José Ignacio Labarta Aizpún

Conferencia

The future of growth-promoting therapy 7
Ron G. Rosenfeld

Páncreas artificial 8
Jorge Bondía

Precision nutrition: focus on obesity 14
José M. Ordovás

Mesa Redonda. Avances en crecimiento. Simposio SLEP-SEEP

Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja 15
Jesús Argente

Congenital hypopituitarism - Novel phenotypes, novel mechanisms 26
Mehul T. Dattani

Controversias en el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en la adolescencia 39
Fernando Cassorla

Mesa Redonda. Evolución a largo plazo de las endocrinopatías infantiles

Congenital hypothyroidism. Long-term results and optimization of treatment/management 44
Juliane Léger

Síndrome de Turner: transición y calidad de vida en la edad adulta 48
Juan Pedro López-Siguero

Fertilidad y función gonadal en la hiperplasia suprarrenal congénita 54
Anna Casteràs

Encuentro con el Experto

Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia 63
Nerea Itza Martín, Cristina Mora Palma, Isabel González-Casado

Obesidad severa del adolescente. Complicaciones endocrino-metabólicas y tratamiento médico 71
Diego Yeste, Larry Arciniegas, Ramón Vilallonga, Anna Fàbregas, Laura Soler, Eduard Mogas, Ariadna Campos, María Clemente

Experiencia y resultados de la cirugía bariátrica en adolescentes 88
Ramón Vilallonga, Diego Yeste, Marta Barros, José Manuel Fort, Andrea Ciudin, Manel Armengol

Diabetes tipo 1 y ejercicio 93
Iñigo San-Millán

Transexualidad. Perspectiva ética y jurídica 99
Isolina Riaño Galán

Protocolo de tratamiento hormonal en niños y adolescentes trans 106
Julio Guerrero-Fernández, Cristina Mora Palma

Resúmenes

Comunicaciones orales. Premios FSEEP 119
Comunicaciones orales 127
Pósteres. Premios FSEEP 147
Pósteres 154

Índice de autores 317

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2020

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 11
Suplemento Congreso SEEP
Octubre 2020

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020
Congreso Virtual

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Conferencias		
7	Inaugural: The future of growth-promoting therapy.	14-octubre-20	1
8	Extraordinaria: Páncreas artificial.	15-octubre-20	1
14	Clausura: Precision nutrition: focus on obesity	16-octubre-20	1
	Mesa Redonda. Avances en crecimiento. Simposio SLEP-SEEP		
15	Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja.	15-octubre-20	1
26	Congenital hypopituitarism - Novel phenotypes, novel mechanisms.	15-octubre-20	2
39	Controversias en el diagnóstico y tratamiento del déficit de hormona de crecimiento en la adolescencia.	15-octubre-20	3
	Mesa Redonda. Evolución a largo plazo de las endocrinopatías infantiles		
44	Congenital hypothyroidism. Long-term results and optimization of treatment/management	16-octubre-20	1
48	Síndrome de Turner: transición y calidad de vida en la edad adulta.	16-octubre-20	2
54	Fertilidad y función gonadal en la hiperplasia suprarrenal congénita.	16-octubre-20	3
	Encuentro con el Experto		
63	Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia.	15-octubre-20	1
71	Obesidad severa del adolescente. Complicaciones endocrino-metabólicas y tratamiento médico.	15-octubre-20	2
88	Experiencia y resultados de la cirugía bariátrica en adolescentes.	15-octubre-20	3
93	Diabetes tipo 1 y ejercicio.	16-octubre-20	1
99	Transexualidad. Perspectiva ética y jurídica.	16-octubre-20	2
106	Protocolo de tratamiento hormonal en niños y adolescentes trans.	16-octubre-20	3
	Comunicaciones Orales		
119	Premios FSEEP	15-octubre-20	1-8
127	Crecimiento	15/16-octubre-20	9-12
130	Genética	15/16-octubre-20	13, 15, 16
131	Displasias óseas	15/16-octubre-20	14
134	Diabetes	15/16-octubre-20	17, 18
135	Metabolismo y nutrición	15/16-octubre-20	19, 25
136	Paratiroides - Metabolismo Óseo	15/16-octubre-20	20-22
138	Tiroides	15/16-octubre-20	23, 24
141	Gónadas - Pubertad	15/16-octubre-20	26, 28
141	ADS	15/16-octubre-20	27
143	Hipotálamo-Hipófisis	15/16-octubre-20	29, 31
144	Ética - Misceláneas	15/16-octubre-20	30
146	Suprarrenales	15/16-octubre-20	32

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2020

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 11
Suplemento Congreso SEEP
Octubre 2020

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020
Congreso Virtual

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Pósteres		
147	Premios FSEEP	15-octubre-20	33-40
154	Crecimiento	15/16-octubre-20	41-74
178	Diabetes	15/16-octubre-20	75-108
205	Displasias óseas	15/16-octubre-20	109-121
215	Genética	15/16-octubre-20	122-137
228	Gónadas - Pubertad	15/16-octubre-20	138-154
240	ADS	15/16-octubre-20	155-157
242	Hipotálamo-Hipófisis	15/16-octubre-20	158-166
250	Metabolismo y nutrición	15/16-octubre-20	167-205
279	Ética - Misceláneas	15/16-octubre-20	206-215
286	Paratiroides - Metabolismo Óseo	15/16-octubre-20	216-229
296	Suprarrenales	15/16-octubre-20	230-236
302	Tiroides	15/16-octubre-20	237-254

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.605

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: ¿un nuevo congreso o una nueva forma de hacer un congreso?

42 Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology: another meeting or a new way of organizing a meeting?

José Ignacio Labarta Aizpún

Presidente del 42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

La pandemia provocada por el virus SARS-Cov-2 (COVID-19) está suponiendo una profunda crisis sanitaria, económica y social a todos los niveles. Sin duda ha supuesto un duro golpe para todos que está afectando tanto a nuestra forma de vivir en sociedad como a nuestra vida personal. Conceptos que creíamos superados como vulnerabilidad, miedo, dependencia han vuelto a formar parte de nuestro horizonte. Ciertamente están siendo momentos difíciles para todos, pero muy en especial para los profesionales sanitarios. El colectivo sanitario ha demostrado una enorme grandeza de compromiso, implicación y vocación de servicio de la que indudablemente todos nos sentimos muy orgullosos. Muchos sociólogos y pensadores en general tratan de dibujar cómo será nuestra vida en sociedad una vez superada la pandemia, pero nadie se atreve a aventurar el futuro y de una manera abstracta e imprecisa se utiliza el eufemismo de nueva normalidad que nadie sabe lo que significa. Pero sí existe unanimidad en que posiblemente ya nada será igual. Una crisis de esta magnitud debe ser una oportunidad para realizar cambios estructurales que permitan llevar a la sociedad hacia un mundo más justo y solidario, en definitiva, a un mundo mejor.

En este año convulso e inesperado la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) ha tenido que adaptarse, y así lo ha hecho, para seguir siendo fiel a su compromiso por la formación continuada y el avance en el conocimiento científico de nuestra disciplina. En este sentido el Comité Organizador ha hecho un esfuerzo importante por mantener toda la estructura del congreso tal y como había sido diseñada para un congreso presencial. Claro que hubiera sido nuestro deseo recibir a la Sociedad en nuestra querida Zaragoza, pero también ha sido una satisfacción realizar un ejercicio de adaptación y flexibilidad para poder presentar un congreso en formato virtual. Este primer congreso virtual de la SEEP supone un reto y una oportunidad para explorar nuevas vías de formación y participación de socios y congresistas.

El lema del 42 Congreso de la SEEP lo forman las cuatro palabras que dan sentido a nuestra actividad diaria “formación, asistencia, docencia e investigación” y que hoy más que nunca tienen su razón de ser. Hacer bien nuestra labor diaria requiere, además de tener unos conocimientos amplios, saber integrarlos y sumar actitudes y comportamientos que permitan ejercer adecuadamente nuestro compromiso profesional. Ser un buen médico, y en nuestro caso un buen pediatra endocrino, exige una actualización y renovación continua de conocimientos y habilidades; es decir requiere de una formación continuada. Esta formación nos debe llevar a ejercer una asistencia de calidad centrada en el niño y su entorno. La investigación clínica ayuda al médico a avanzar en el conocimiento científico de la medicina, le permite adquirir capacidad crítica y contribuye a mejorar su formación asistencial. Es por ello que la investigación biomédica es la base del progreso científico y un elemento fundamental para mejorar la salud de los individuos y es en definitiva la garantía de la mejor práctica clínica posible. Generalizar y transmitir el conocimiento a las futuras generaciones debe formar parte de nuestro quehacer diario y es por ello que la docencia va inexorablemente unida a todas nuestras actividades. Con esta visión integradora de nuestras responsabilidades se ha desarrollado el programa del 42 Congreso de la SEEP.

En este suplemento de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica se presenta toda la actividad científica del congreso. Tres conferencias extraordina-

rias, dos mesas redondas y cuatro sesiones con el experto han permitido reunir la experiencia y el conocimiento de 15 líderes de opinión en sus respectivas áreas. Se presentan temas de renovado interés en el campo del diagnóstico y tratamiento de la talla baja y del hipopituitarismo, el futuro del páncreas artificial, la medicina personalizada como herramienta de tratamiento de las enfermedades crónicas o los resultados a largo plazo de endocrinopatías infantiles que tienen un fuerte impacto en la edad adulta como hipotiroidismo congénito, síndrome de Turner e hiperplasia suprarrenal congénita. Los encuentros con el experto abordan temas de interés diario en la práctica clínica como obesidad severa del adolescente, secuelas endocrinas del tratamiento oncológico, transexualidad y la incorporación del ejercicio en el arsenal terapéutico de la diabetes. A ello hay que sumar 263 comunicaciones presentadas y 12 simposios satélites; todo ello constituye el legado científico del 42 Congreso. El Comité Organizador quiere agradecer el esfuerzo y el compromiso de todos los participantes en el desarrollo de este primer congreso virtual.

La actual crisis sanitaria va a suponer un replanteamiento de la formación continuada. De una manera vertiginosa se ha pasado de la presencialidad a la virtualidad y un ejemplo claro es el desarrollo del 42 Congreso de la SEEP. Nadie imaginaba un cambio tan rápido. Pero este cambio surgido de la necesidad más que de la voluntad puede traer elementos positivos. En este tipo de formato permite al congresista tener a su disposición toda la oferta científica en una plataforma a la que podrá acceder pasadas las fechas del congreso. Posiblemente en el futuro veamos un modelo mixto donde cohabiten sesiones presenciales y sesiones *on line* que posibiliten situar en un mismo espacio de tiempo a diferentes profesionales. Todo ello hace que este no sea un nuevo congreso ni un congreso más sino posiblemente una nueva forma de hacer un congreso de la que habrá que extraer conclusiones y ver qué elementos pueden ser beneficiosos para futuros congresos. La crisis actual está siendo tan profunda que posiblemente, en el futuro, la formación continuada tendrá un enfoque diferente e incorporará herramientas digitales y modos de conexión virtuales. Pero la presencialidad nunca podrá ser sustituida ya que tiene un valor añadido que no debemos perder. Un congreso es algo más que escuchar una ponencia y acumular una información. La interacción de los diferentes profesionales y congresistas es fundamental para crear redes de trabajo e intercambio de opiniones y experiencias. De estas redes nacen lazos científicos y humanos que hacen posible que el progreso científico llegue a nuestros pacientes. Por eso, es posible que veamos cambios y se tienda hacia nuevas formas de hacer un congreso. Se deben abrir las puertas a la innovación digital, pero en estas nuevas formas la presencialidad deberá seguir siendo fundamental.

Quiero acabar esta editorial mostrando mi agradecimiento a todos los miembros de la Junta Directiva y del Comité Organizador, a ponentes y moderadores, a las casas comerciales y a todos los que han contribuido a hacer posible este primer congreso virtual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.604

The future of growth-promoting therapy

El futuro en el tratamiento de la talla baja

Ron G. Rosenfeld

Professor and Chair of Pediatrics (emeritus), Oregon Health & Science University. Professor of Pediatrics (emeritus), Stanford University. Stanford, California (USA)

Abstract

For over fifty years, the management of growth disorders has centered on the growth hormone-insulin-like growth factor (GH-IGF) axis. Given limitations in the supply of pituitary-derived GH, endocrinologists focused on identification of patients with GH deficiency and replacement treatment with GH. When recombinant GH became available in the mid-1980's, expanded indications for GH therapy were sought, such as Turner syndrome, small for gestational age (SGA) and idiopathic short stature, where the goal of treatment was not replacement of a deficiency in GH production, but, rather, an effort to overcome sluggish growth with super-physiological GH. More recently, the therapeutic armamentarium has been expanded by the use of IGF-I for patients with severe IGF deficiency, as is observed in GH resistant states.

Despite the great value of GH and/or IGF treatment in select cases of short stature, many forms of short stature are not characterized by deficiencies of either GH or IGF-I and respond only modestly (or not at all) to treatment with these agents. Additionally, GH must be administered by daily injection, while IGF-I, given its short half-life in serum, must be given at least twice per day. Adherence to these therapeutic regimens has proven to be problematic for many children.

As we look to the future of growth-promoting therapy, a number of new treatment modalities are worthy of consideration. These include a variety of long-acting GH preparations, oral GH secretagogue receptor agonists, and long-acting IGF-I preparations. For patients with skeletal dysplasias, most of which have proven to be relatively resistant to GH treatment, targeted therapy to the underlying growth plate abnormality holds great promise. For achondroplasia, the most common of the skeletal dysplasias, and where growth plate pathology is characterized by a constitutively hyperactive fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR3), investigational therapies include tyrosine kinase inhibitors, soluble, competitive FGFR3, and stabilized analogs of C-natriuretic peptide, which can inhibit the FGFR3 pathway.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.599

Páncreas artificial

Artificial pancreas

Jorge Bondía

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid. Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial, Universitat Politècnica de València. Valencia

Introducción

Según la Federación Internacional de Diabetes [1], la diabetes es una pandemia que afectó en 2019 en todo el mundo a 463 millones de personas de entre 20 y 79 años. Con un aumento proyectado del 51%, se espera que 700 millones de personas padezcan diabetes en 2045 (10,9% de la población). Aunque la diabetes tipo 1 puede desarrollarse a cualquier edad, ocurre con mayor frecuencia en niños y adolescentes: 1,1 millones de niños y adolescentes se ven afectados por la diabetes tipo 1 en el mundo (296.500 en Europa) con 128.000 casos nuevos cada año (31.100 en Europa).

La normoglucemia se ha establecido como objetivo de control en pacientes con diabetes tipo 1. Con este fin, la falta de secreción endógena de insulina se reemplaza por la administración exógena de análogos de insulina, bien mediante plumas o bombas de infusión continua, con el autocontrol del paciente. Una persona con diabetes tipo 1 necesita tomar más de 30 decisiones al día (>10,000 decisiones al año), lo cual es causa de ansiedad y frustración, especialmente para los pacientes jóvenes, sus padres y cuidadores. Hasta la fecha, el control glucémico aún no es satisfactorio. Según el registro *T1D Exchange* en los EE. UU., menos del 20% de los niños y adultos jóvenes y menos del 40% de los adultos alcanzan el objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c) [2].

Automatizando la toma de decisiones

En los últimos 25 años, el control de la diabetes tipo 1 ha cambiado sustancialmente debido a la adopción de la terapia intensiva de insulina como estándar de atención, impulsada por avances tecnológicos progresivos en la administración de insulina, medición de glucosa y herramientas de ayuda a la toma de decisiones [3]. La evolución de los monitores continuos de glucosa (CGM) ha jugado un papel clave en este progreso tecnológico, permitiendo el camino hacia la toma de decisiones automatizada mediante la integración con la terapia de infusión subcutánea continua de insulina (CSII) a través de una bomba de insulina y, más recientemente, la terapia de inyecciones múltiples de insulina (MDI), a través de plumas de insulina inteligentes. Un CGM proporciona una estimación de la glucosa plasmática en tiempo real, a partir de mediciones de glucosa subcutánea, lo que permite a los pacientes realizar acciones específicas cuando sea necesario. La combinación de CSII con CGM en sistemas de bomba con sensor aumentado (SAP) allanó el camino hacia las primeras funciones de automatización en bombas de insulina comerciales, como la suspensión automática de infusión de insulina cuando la glucosa está por debajo de un umbral (LGS), o cuando se predice estar por debajo de un umbral (PLGM). La inclusión de predictores de glucosa en el disparo automático de acciones para la prevención de hipoglucemia es un gran paso hacia la automatización.

En un siguiente paso, la integración de algoritmos de control de glucosa en lazo cerrado (o asa cerrada) en SAP dio lugar a los llamados sistemas de “páncreas artificial” (AP), que están revolucionando el control de la diabetes tipo 1 [4]. Impulsada desde 2006 por la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU. y la Unión Europea, entre otras entidades financiadoras, la investigación intensiva en el campo del páncreas artificial llevó a la aparición del primer sistema comercial en junio de 2017: el sistema Medtronic MiniMed™ 670G. Sin embargo, este sistema todavía requiere el contaje de carbohidratos y el anuncio de las comidas por parte del paciente (es un sistema “híbrido”) como se hace en la terapia actual. Un segundo sistema comercial híbrido aparecía a principios de 2020, el Tandem t:slim X2™ Control-IQ. Otros sistemas están en

desarrollo por otras empresas, como Diabeloop (con un producto con marcado CE), Insulet, Bigfoot Biomedical, Beta Bionics y Lilly, entre otras.

¿Qué es un páncreas artificial?

El páncreas artificial es un sistema de control de glucosa en lazo cerrado que gobierna, en su arquitectura más básica, una bomba de insulina a partir de la estimación de glucosa plasmática proporcionada por un monitor continuo de glucosa (Figura 1). A diferencia de los sistemas de suspensión automática de infusión de insulina anteriormente citados, donde las acciones automáticas se disparan de forma esporádica cuando se dan ciertas condiciones (medición o predicción de valores de glucosa por debajo de un umbral), un sistema de lazo cerrado toma decisiones automáticas en cada medición del CGM, es decir, cada 5 minutos se decide una infusión de insulina. La información de la medida se realimenta para dar lugar a una acción de control. Este concepto es lo que significa "lazo cerrado" o "asa cerrada", y es la esencia de un páncreas artificial. Se dispone por tanto de la capacidad de corregir automáticamente desviaciones del objetivo glucémico de forma periódica con cada nueva medida de glucosa (Figura 2). Será el algoritmo de control, o controlador, quien establezca la lógica de decisión, siendo por tanto la pieza clave del páncreas artificial. Dicho algoritmo de control deberá ser eficiente, alcanzado los objetivos glucémicos; robusto, haciendo frente a la variabilidad; y a su vez seguro.

Páncreas artificial híbrido

En el ámbito del control de procesos, existen dos tipos de problemas principales de control: el "seguimiento de referencia" y el "rechazo de perturbaciones". Trasladado al ámbito del páncreas artificial, el seguimiento de referencia consiste en transitar de un objetivo glucémico a otro según ciertas especificaciones (rapidez, oscilaciones, etc.); en el rechazo de perturbaciones, se pretende compensar el efecto glucémico de ingestas, ejercicio, cambios de sensibilidad insulínica, etc., para mantenernos en el objetivo glucémico. Así, pues, el problema del control de glucosa es principalmente un problema de rechazo de perturbaciones, siendo las ingestas y el ejercicio las más significativas. Compensar bien una perturbación requiere anticiparse a su efecto, o sea, que la situación ideal es medir la ocurrencia de dicha perturbación. En ausencia de "sensores de ingesta", en un páncreas artificial híbrido (o semiautomático), es el propio paciente quien debe informar al sistema sobre la ingesta, lo que implica mantener el contaje de carbohidratos. De forma similar, el ejercicio requerirá acciones anticipatorias manuales por parte del paciente.

Algoritmos de control principales

En una revisión reciente [5], se identificaron 18 sistemas de páncreas artificial (incluido el desarrollado por nuestro equipo de investigación) en diferentes fases de estudio, en una gran mayoría de sistemas híbridos. Se deben agregar algunos más hasta la fecha. Los sistemas basados en controladores PID, MPC y lógica difusa son los más validados [6].

De forma resumida, el control PID (Proporcional-Integral-Derivativo) decide la infusión de insulina en base a la desviación actual del objetivo (acción P); la desviación acumulada (acción I), y la tendencia de dicha

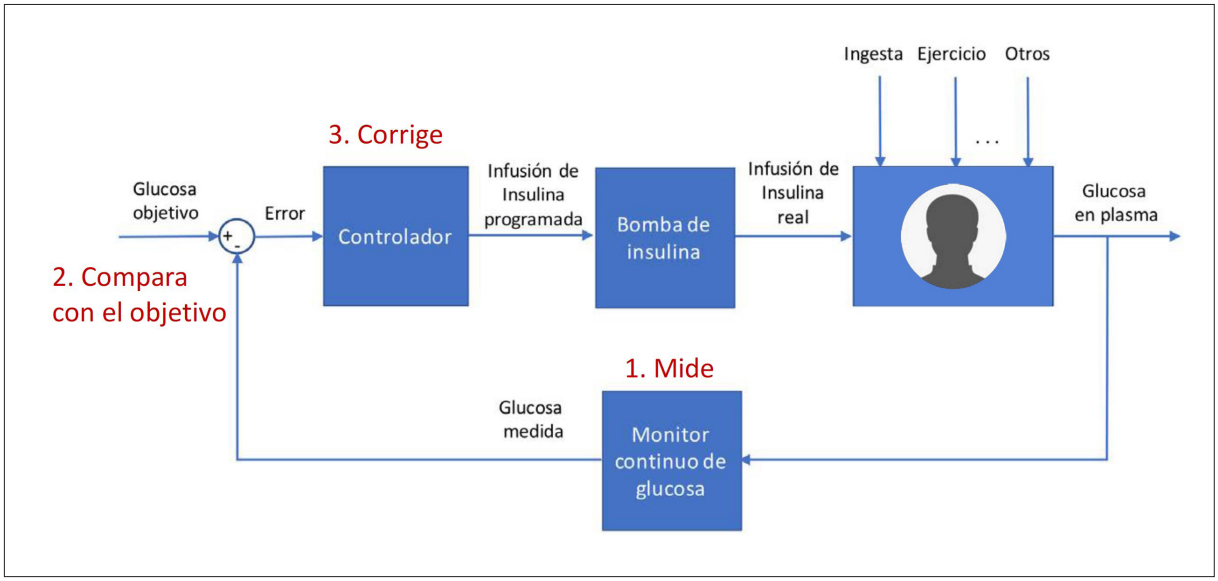


Figura 1. El páncreas artificial es un sistema de control de glucosa en lazo cerrado. La información del monitor continuo de glucosa se realimenta para, con cada medida, decidir la infusión de insulina (acción de control).

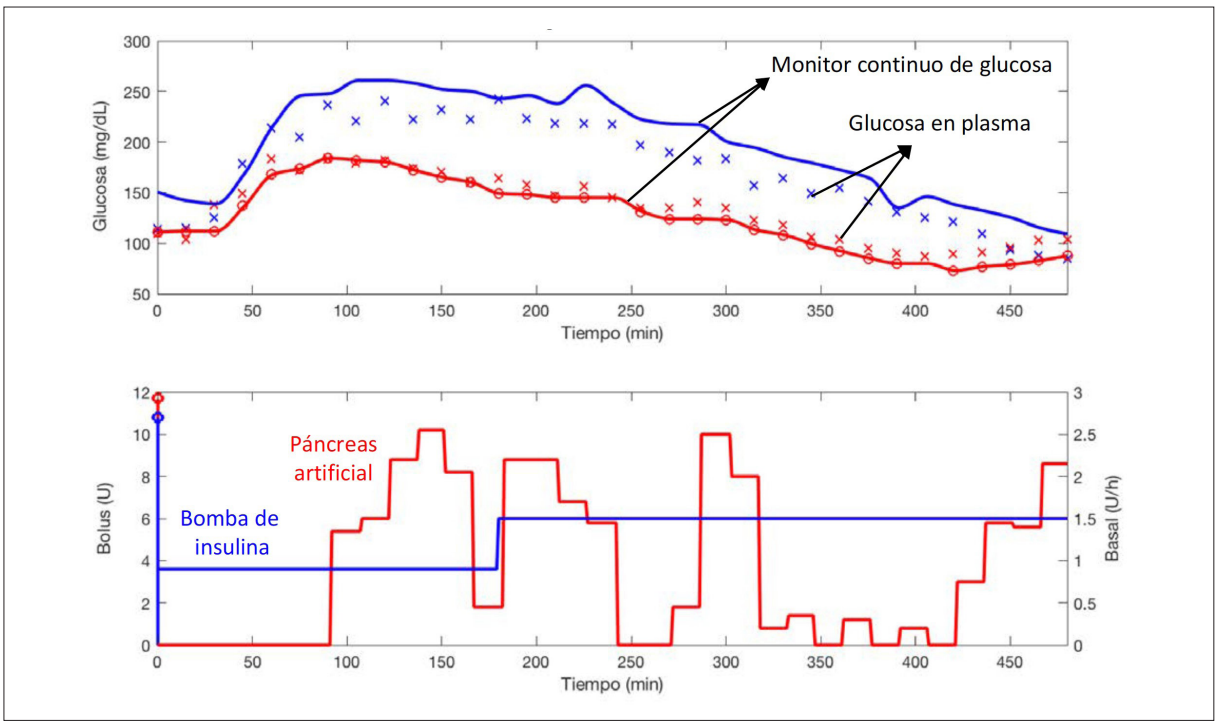


Figura 2. ISCI versus páncreas artificial. Datos estudio CL4M, Consorcio Español de Páncreas Artificial y Tecnologías para la Diabetes.

desviación (acción D). El control tipo PID es la base del sistema Medtronic Minimed™ 670G.

El control MPC (*Model Predictive Control* en inglés) predice cómo la glucemia va a evolucionar en cierto horizonte de predicción (por ejemplo, 45-60 minutos) y calcula, a partir de dicha predicción, el perfil óptimo de infusión de insulina. Requiere por tanto de un modelo de predicción. Sistemas que emplean control MPC son el Control-IQ de Tandem, el Florence de la Universidad de Cambridge, el *Horizon Artificial Pancreas* de Insulet y el iLet de Beta Bionics.

Por último, la lógica difusa emula el razonamiento de un experto a partir de una representación matemática de su conocimiento, en forma de reglas SI... ENTONCES... expresadas en lenguaje natural. Está representado por el sistema MD-Logic (Glucositter), desarrollado por DreaMed Diabetes Ltd, licenciado a Medtronic y actualmente integrado en el nuevo sistema Minimed™ 780G con bolos correctores automáticos.

Un aspecto central en el diseño de algoritmos de control es el efecto unidireccional de la insulina: disminuye la concentración de glucosa plasmática. En caso de exceso de insulina, existen serios límites para compensar una caída excesiva de glucosa, induciendo hipoglucemia. Por lo tanto, cualquier sistema de páncreas artificial debe incorporar restricciones sobre la infusión de insulina para limitar la "insulina a bordo", es decir, la insulina inyectada que tendrá un efecto más tarde debido al retraso provocado por la absorción subcutánea [7]. Por ejemplo, Medtronic emplea un mecanismo de realimentación de una estimación de la insulina en plasma basada en un modelo farmacocinético, disminuyendo la infusión de insulina cuanto mayor es dicha estimación. En sistemas basado en control MPC, la limitación de la insulina a bordo se formaliza como restricciones en el problema de optimización.

Sistemas unihormonales versus bihormonales

A pesar de la limitación de la insulina a bordo, evitar la hipoglucemia es un desafío, especialmente en situaciones como el ejercicio aeróbico, que exige mecanismos adicionales para mitigar la hipoglucemia [8]. Como ilustración de este desafío, Zaharieva el al. [9] reportan una caída de 68,4 mg/dL después de 40 min de ejercicio aeróbico continuo y apagado de bomba de insulina al inicio del mismo, que es la acción más agresiva que un páncreas artificial unihormonal (solo insulina) puede aplicar en ausencia de intervención del paciente, asumiendo una detección de ejercicio ideal. Por lo tanto, acciones contrarreguladoras manuales como la ingesta de carbohidratos suplementarios por parte del paciente pueden ser necesarias en los sistemas unihormonales. Varios sistemas han incorporado la recomendación automática de la ingesta de carbohidratos suplementarios aliviando la decisión de los pacientes sobre cuándo y cuántos carbohidratos comer para mitigar la hipoglucemia inminente [10,11].

Alternativamente, la contrarregulación automática por medio de la infusión de glucagón también está en desarrollo, dando lugar a sistemas de páncreas artificial bihormonales (insulina + glucagón) [12]. El glucagón es una hormona secretada por las células alfa del páncreas que estimulan la producción de glucosa en el hígado. La viabilidad de un páncreas artificial bihormonal en humanos fue demostrada en 2010 por El-Khatib et al. [13]. El sistema incorporó un controlador MPC para la infusión de insulina y un controlador PD para la infusión de glucagón, que se activaba solo cuando la glucemia era menor que el umbral objetivo o la velocidad de descenso de la glucosa era mayor que cierto valor. El trabajo adicional en este sistema ha llevado al páncreas artificial iLet, en desarrollo por Beta Bionics, que incorpora una bomba de doble cámara. El Youssef et al. [14] reportan una reducción de la eficacia de los microbolos de glucagón por un exceso de insulina plasmática, lo cual no apoya el diseño de sistemas con infusión agresiva de insulina considerando la disponibilidad de glucagón para compensar el aumento del riesgo de hipoglucemia. De hecho, fisiológicamente existe una coordinación entre la secreción de insulina y glucagón [15], lo que ha inspirado el desarrollo de algoritmos de control con infusión coordinada [16]. La aparición reciente de análogos de glucagón estables en solución adecuados para infusión (Xeris, Zealand Pharma) [17] está allanando el camino hacia esta tecnología. No obstante, se desconoce la seguridad a largo plazo de la administración subcutánea de glucagón.

Resultados clínicos

En la última década, los avances en el área han sido verdaderamente extraordinarios. Tras el éxito de una fase inicial de estudios controlados [18], en 2012 se implementó el primer estudio de viabilidad ambulatorio, con resultados satisfactorios [19,20]. Los estudios pivote se iniciaron en 2016 [21-23], con el primer sistema comercial en 2017 y el segundo en 2020, como ya se mencionó. Por lo tanto, una primera generación de sistemas de páncreas artificial (híbridos) es hoy una realidad.

El campo ha alcanzado la madurez suficiente para la aparición en 2017 del primer metanálisis de prestaciones en entorno ambulatorio [24]. En él, se analizaron estudios controlados aleatorizados que compararon sistemas de páncreas artificial, tanto unihormonales como bihormonales, con terapias de lazo abierto (CSII, SAP) en adultos y niños con diabetes tipo 1. Fueron elegibles 27 estudios comparativos (20 unihormonales, 5 bihormonales y 2 unihormonales + bihormonales), con un total de 585 participantes (219 en estudios de adultos, 265 en estudios pediátricos y 101 en estudios mixtos). Los autores concluyen que el páncreas artificial logra aumentar el tiempo en rango en un 12,59% (IC 95%: 9,02%,16,16%; p<0,0001), en comparación con lazo abierto (con un 58,21% de tiempo en rango en promedio). En cuanto al tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL), la diferencia entre el páncreas artificial y el lazo abierto fue -2,45% (-3,79%, -1,11%; *p*=0,0003), con un 4,88% del tiempo en hipoglucemia en lazo abierto. Esto equivale a 35 minutos menos por día en hipoglucemia y una reducción del 50% en el riesgo relativo. Comparando las poblaciones adulta y pediátrica, se obtuvieron resultados similares en el incremento del tiempo en rango: 12,30% (5,99%,18,60%; *p*=0,0001) en población pediátrica versus 12,67% (9,13%,16,21%; p<0,0001) en adultos, con valores en lazo abierto del 58,48% y 59,98%, respectivamente. Respecto al tiempo en hipoglucemia, no se obtuvo diferencia significativa en población pediátrica, con una diferencia de -1,58% (-3,66%, 0.5%; *p*=0,14) y un valor del 4,40% en lazo abierto. Sin embargo, dicha diferencia sí que fue significativa en adultos: -1,23% (-1,99%, -0,47%; *p*=0,092). Cabe destacar que la mejora en el tiempo en el rango es mayor en los estudios nocturnos que en los estudios de 24 horas. De hecho, se ha demostrado repetidamente la eficacia del páncreas artificial durante el control nocturno. Sin embargo, el control durante el día sigue siendo un desafío debido a las alteraciones inducidas por las comidas y el ejercicio [25,26].

Al comparar los sistemas bihormonales con unihormonales, el metanálisis concluyó que el primero presentó un mayor beneficio en el tiempo en el rango (19,52% frente a 11,06%), aunque el comparador (principalmente CSII en bihormonal versus SAP en unihormonal) puede ser fuente de sesgos, así como el número no balanceado de estudios. Una comparación más adecuada la dan los estudios *head-to-head* unihormonal vs. bihormonal. Una revisión reciente de los resultados [27] concluyó que durante el período nocturno los sistemas unihormonales eran suficientes para un buen control de la glucosa, mientras que los sistemas bihormonales demostraron unas prestaciones superiores en la reducción de la hipoglucemia en general y durante el ejercicio. En dicha revisión se analizaron 6 estudios de comparación directa, incluyendo un estudio de control nocturno con 33 niños y adolescentes [28] (9-17 años), donde se reporta una reducción del tiempo en hipoglucemia durante la noche a favor del páncreas artificial bihormonal: 0% (0%, 2,4%) versus 3,1% (0%, 6,9%) para el caso unihormonal (*p*=0,032), y 3,4% (0%, 11%) para terapia CSII (*p*=0,0048).

Puede encontrarse una revisión más extensa de estudios en población pediátrica en Esposito et al. [29], tanto para sistemas unihormonales como bihormonales, donde se reporta una reducción de episodios de hipoglucemia por parte del páncreas artificial. Sin embargo, se concluye la necesidad de más estudios para confirmar los beneficios en la reducción de hiperglucemia e incremento del tiempo en rango, dados los resultados obtenidos en ambas direcciones en los diferentes estudios.

Para finalizar, respecto a los sistemas comerciales actuales, Stone et al. [30] analizan de forma retrospectiva resultados de los primeros 3141 pacientes con 3 meses de uso del sistema Medtronic MiniMed™ 670G, incluyendo 105 pacientes de 7-13 años, y 244 pacientes de 14-21 años, reportando mejora en el tiempo en rango (7-13: 56%->67%; 14-21: 57%->65%) y reducción de hiperglucemia (7-13: 42,2%->31,1%; 14-21: 40,6%->33,1%). Respecto al tiempo en hipoglucemia se demostró reducción de hipoglucemia en población ≥14 años. Sin embargo, la cohorte 7-13 años experimentó un incremento significativo de la hipoglucemia en 24-h (1,4%->1,9%). Dicha cohorte fue estudiada específicamente con posterioridad en Forlenza et al. [31]), demostrando una reducción del tiempo en hipoglucemia de -1,7% y de hiperglucemia de -7,1%. En Salehi et al. [32] se reportan resultados con población por debajo de 7 años (n=16), con mejora estadísticamente significativa del tiempo en rango (42,8%->56,2%) y glucosa media (200 mg/dL->176 mg/dL), aunque a costa de mayor tiempo en hipoglucemia (1,3%->2,4%) aunque sin efectos adversos serios. Respecto al sistema más reciente Tandem t:slim X2™ Control-IQ, Forlenza et al. [33] reportan en un estudio domiciliario de 3 días con 24 niños (6-12 años) una mejora del tiempo en rango (52,8%->71%) y la glucosa media (180,3 mg/dL->153,6 mg/dL) sin incremento de hipoglucemia (0,9%->1,7%; n.s.), comparado con SAP.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed., 2019. Available at http://www.diabetesatlas.org.

2. Beck RW, et al. T1D Exchange Clinic Network. The T1D Exchange clinic registry. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 4383-4389.

3. Beck RW, et al. Advances in technology for management of type 1 diabetes. Lancet. 2019; 394(10205): 1265-1273.

4. Haidar A. The Artificial Pancreas: How Closed-Loop Control Is Revolutionizing Diabetes. IEEE Contr Syst Mag. 2016; 36(5): 28-47.

5. Trevitt S, et al. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? J Diab Sci Technol. 2015; 10(3): 714-723.

6. Bertachi A, et al. The Evolution of Automated Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes: A Review of Progress and Challenges. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2018; 55(3): 172-181.

7. Bondia J, et al. Insulin Estimation and Prediction: A Review of the Estimation and Prediction of Subcutaneous Insulin Pharmacokinetics in Closed-Loop Glucose Control. IEEE Control Syst. 2018; 38(1): 47-66.

8. Bondia J, Vehí J. Strategies to mitigate hypoglycaemia in the artificial pancreas. In: Sánchez-Peña, R.S., Cherñavvsky, D.R. (Eds), Artificial Pancreas: current situation and future directions. Ed. Elsevier, 2019; 195-217.

9. Zaharieva D, et al. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Diab Technol Ther. 2017; 19(6): 370-378.

10. Turksoy K, et al. Hypoglycemia Detection and Carbohydrate Suggestion in an Artificial Pancreas. J Diab Sci Technol. 2016; 10(6): 1236-1244.

11. Beneyto A, et al. A New Blood Glucose Control Scheme for Unannounced Exercise in Type 1 Diabetic Subjects. IEEE Trans Control Syst Technol. 2020; 28(2): 593-600.

12. Taleb N, et al. Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. Diabetes Obes Metab. 2016; 19(1): 13-23.

13. El-Khatib FH, et al. A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes. Sci Transl Med. 2010; 2(27):27ra27-27ra27.

14. El Youssef J, et al. Quantification of the glycemic response to microdoses of subcutaneous glucagon at varying insulin levels. Diabetes Care. 2014; 37(11): 3054-3060.

15. Jain R and Lammert E. Cell-cell interactions in the endocrine pancreas. Diabetes Obes Metab. 2009; 11: 159-167.

16. Moscardó V, et al. Coordinated dual-hormone artificial pancreas with parallel control structure. Comput Chem Eng. 2019; 128: 322-328.

17. Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Dasiglucagon, a Novel Soluble and Stable Glucagon Analog. Diabetes Care. 2018; 41(3): 531-537

18. Doyle III FJ, et al. Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. Diabetes Care. 2014; 37(5): 1191-1197.

19. Cobelli C, et al. Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35(9): e65-e67.

20. Kovatchev BP, et al. Feasibility of Outpatient Fully Integrated Closed-Loop Control: First studies of wearable artificial pancreas. Diabetes care. 2013; 36(7): 1851-1858.

21. Harvard Gazette. Artificial pancreas system aimed at type 1 diabetes mellitus: Largest-ever long-term clinical trials will begin this year. 2016; https://news.harvard.edu/gazette/story/2016/01/artificial-pancreas-system-aimed-at-type-1-diabetes-mellitus/. Accessed 6 Sep 2020.

22. NIH. Four pivotal NIH-funded artificial pancreas research efforts begin. 2017; https://www.nih.gov/news-events/news-releases/four-pivotal-nih-funded-artificial-pancreas-research-efforts-begin/. Accessed 6 Sep 2020.

23. Garg SK, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2017; 19(3): 1-9.

24. Weisman A, et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. Lancet Diab Endocrinol. 2017; 5(7): 501-512.

25. El Fathi A, et al. The Artificial Pancreas and Meal Control: An Overview of Postprandial Glucose Regulation in Type 1 Diabetes. IEEE Control Syst. 2018; 38(1): 67-85.

26. Riddell MC, et al. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. J Diab Sci Technol. 2015; 9(6): 1217-1226.

27. Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. Diabetic Med. 2018; 35(4): 450-459.

28. Haidar A, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 595-604.

29. Esposito S, et al. Efficacy and safety of the artificial pancreas in the paediatric population with type 1 diabetes. J Transl Med. 2018; 16: 176.

30. Stone MP, et al. Retrospective Analysis of 3-Month Real-World Glucose Data After the MiniMed 670G System Commercial Launch. Diabetes Technol Ther. 2018; 20(10): 689-692.

31. Forlenza G.P, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019; 21(1): 11-19.

32. Salehi P, et al. Efficacy and Safety of Real-Life Usage of MiniMed 670G Automode in Children with Type 1 Diabetes Less than 7 Years Old. Diabetes Technol Ther. 2019; 21(8): 448-451.

33. Forlenza GP, et al. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. Diabetes Technol Ther. 2019; 21(4): 159-169.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.600

Precision nutrition: focus on obesity

Nutrición de precisión: centrada en la obesidad

José M. Ordovás

JM-USDA-HNRCA at Tufts University, Boston (USA). IMDEA-Food. Madrid (España)

Abstract

Child obesity has been a global public health concern worldwide, and there is little evidence that the problem will subside soon. Research related to this problem has been entangled in the dilemma between Nature and Nurture as drivers of obesity. However, progress will be brought by a better understanding of the interactions between genetics (Nature) and non-genetic factors (Nurture; i.e., the exposome). Moreover, it is crucial to tackling obesity at its root. Thus, we know that environmental exposures, such as nutrition, during the early life stages, particularly the in-utero period (or even before conception), infancy, childhood, and puberty, have significant influences on the risk of chronic diseases, including obesity-related conditions that manifest as early as childhood. Nevertheless, the mechanisms underlying these relationships remain unclear. Therefore, we need to carry out studies using the technological advances provided by omics technologies (i.e., genomics, epigenomics, metabolomics), combined with the ability to conduct these measurements non-invasively by using urine and saliva. This approach will facilitate research during sensitive periods of development (i.e., newborns, toddlers). More mechanistic knowledge of the early drivers of obesity and other chronic disorders will facilitate a Precision Medicine approach to achieve lasting success in preventing and even cure such diseases. This will be achieved by tailoring recommendations to the specific genetic and environmental factors surrounding the individual. In this regard, Precision Nutrition has been a "work-in-progress" for several decades; however, the current technological developments, in combination with artificial intelligence and machine learning, offer the opportunity to achieve, shortly, science-based personalized recommendations aimed to prevent and cure obesity and other common diseases at all stages of life.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.591

AVANCES EN CRECIMIENTO

Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja

Clinical and molecular advances in the diagnosis of short stature

Jesús Argente

Servicios de Pediatría y Endocrinología Pediátrica y Laboratorio de Investigación, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa.
CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III.
Instituto de Alimentación IMDEA (UAM + CSIC). Madrid (España)

Introducción

El crecimiento humano es un proceso complejo influenciado por factores genéticos, hormonales, nutricionales y ambientales, tanto pre como postnatalmente, desde la vida fetal hasta la pubertad [1]. El crecimiento humano es dinámico y un excelente indicador de salud (Figura 1).

Varios fenómenos auxológicos acontecen durante el desarrollo; a saber:

1) crecimiento fetal (aproximadamente 50 cm en 9 meses, representando el crecimiento más rápido del ser humano);
2) marcada deceleración inmediatamente tras el nacimiento (crecimiento en torno a 15-20 cm/año);
3) fase prolongada durante la infancia (crecimiento de 4-5 cm/año);
4) deceleración prepuberal y
5) un estirón puberal pronunciado (que representa en torno a 22,5 cm en las niñas y en torno a 25-28 cm en los niños en dos años y medio) [2].

Si bien los mecanismos que regulan el crecimiento prenatal son ampliamente desconocidos, el crecimiento postnatal, por el contrario, está fundamental-

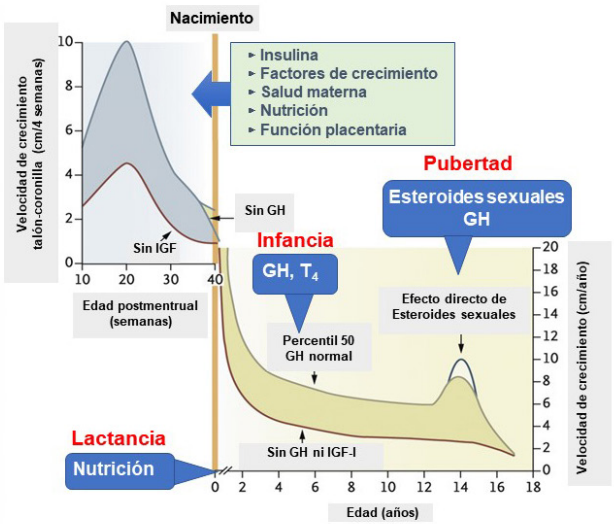


Figura 1. Representación esquemática del crecimiento humano prenatal y postnatal. Modificado con permiso de Rosenfeld RG[2]. El crecimiento es un fenómeno biológico, matemático, bioquímico y biofísico, que se genera a un ritmo diferente en fase prenatal y postnatal.

mente regulado por el eje de hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I), además de la nutrición y los esteroides sexuales durante el estirón puberal.

Se conocen múltiples genes involucrados en el crecimiento humano. En efecto, los estudios de asociación del genoma han identificado más de 600 variantes asociadas con el crecimiento humano, pudiendo explicarse pequeñas fracciones de la variación fenotípica [3-5]. Variantes codificantes raras con frecuencia alélica de 0,1-48% en genes que están mutados en alteraciones del crecimiento monogénicas, muestran efectos mayores de diez veces la media de los efectos de las variantes comunes, de hasta 2 cm por alelo [5]. La talla, por consiguiente, es representa un rasgo poligénico que resulta de los efectos combinados de múltiples genes [3,5].

Los pacientes con deficiencia grave de IGF y aquellos con deficiencia congénita de GH presentan un fallo en su crecimiento postnatal severo, pero únicamente una modesta atenuación de su crecimiento intraútero. La contribución prenatal de los IGFs es ampliamente independiente de GH, con crecimiento probablemente debido a influencias combinadas de suficiencia placentaria, nutrición fetal e insulina [2].

El eje GH-IGF tiene acciones específicas autocrinas, paracrinas y endocrinas (Figura 2) [6]. Las células adenohipofisarias secretan GH de forma pulsátil. En la circulación, la GH puede encontrarse libre o ligada a proteínas de transporte (GHBP). La GH puede estimular directamente el receptor de GH (GHR) en los tejidos diana ("acciones directas de GH") o estimular la producción de la subunidad ácido lábil (ALS), las proteínas de transporte de IGFs (IGFBPs) y los factores de crecimiento (IGFs) (Figura 2), que también participan en la promoción de crecimiento. Los IGFs circulan primariamente unidos a ALS y a IGFBP-3 o IGFBP-5 (complejos ternarios de 150 kDa). Proteasas específicas, como las papalisinas PAPP-A y PAPP-A2, selectivamente ejercen su acción proteolítica sobre IGFBP-4 o sobre IGFBP-3 e IGFBP-5, respectivamente, liberando IGF-I libre para activar su receptor en los tejidos diana ("acciones endocrinas, autocrinas o paracrinas de IGF-I"). *PAPP-A2* se expresa abundantemente en la placenta humana y en otros tejidos [7,8]. La molécula de PAPP-A2 madura comparte un 45% de homología en su secuencia de aminoácidos con PAPP-A, uniéndose específicamente a IGFBP-5 entre Ser143 y Lis144, así como a IGFBP-3. En contraposición a PAPP-A, PAPP-A2 no se une a la membrana y no requiere la presencia de IGF-I para ejercer su función proteolítica [7].

Recientemente, se han descubierto la estaniocalcina I (STC1) [9] y la estaniocalcina 2 (STC2) [10]. Ambas son inhibidores potentes de PAP-A y PAPP-A2. Mientras que STC2 se une a PAPP-A y a PAPP-A2 de forma irreversible mediante la formación de un enlace covalente, STC1 se une de forma no covalente, pero con enorme afinidad. STC2 se une a PAPP-A para inhibir su actividad proteolítica, bloqueando la liberación de IGFs. Tanto STC1 como STC2 pueden inhibir la actividad de PAPP-A2 bloqueando la liberación de IGFs desde IGFBP-3 e IGFBP-5 [6]. Variantes genéticas en los genes *STC2* (MIM#603665), *PAPPA* (MIM#176385) y *PAPPA2* (MIM#pendiente) se han asociado con la talla humana [3]. La STC2 puede ac-

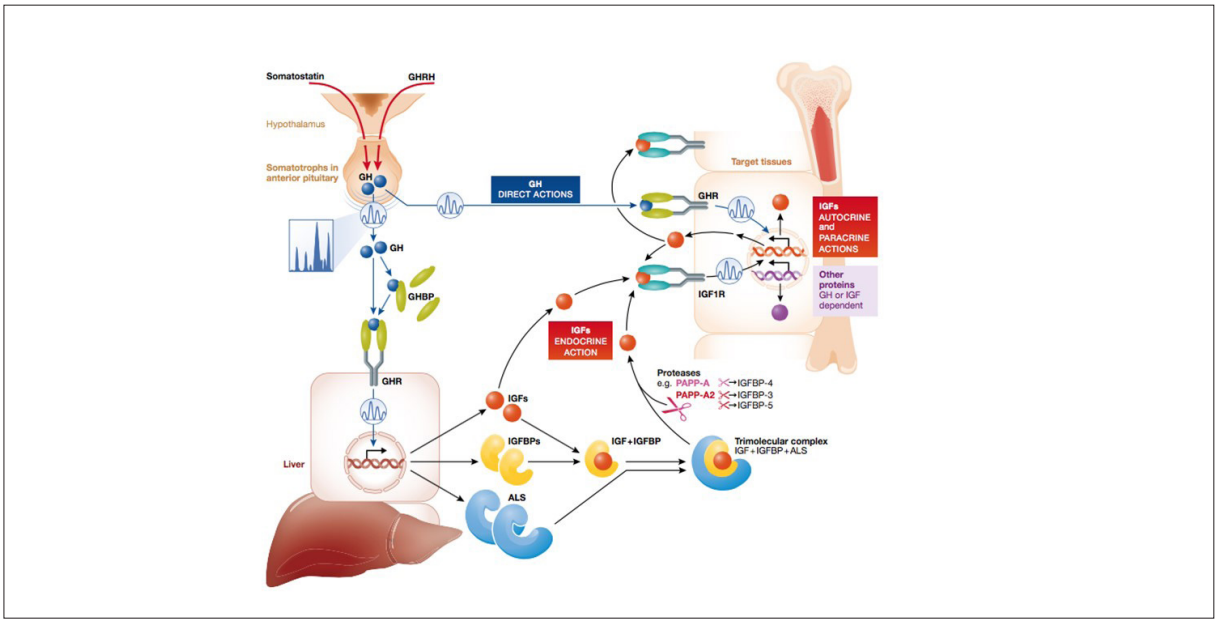


Figura 2. Representación esquemática del eje de GH-IGFs. Se indican las acciones directas de GH y las acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas de IGFs. Además, se representan las acciones de las papalisinas 1 y 2 ejerciendo su actividad proteolítica selectivamente sobre IGFBP-4 e IGFBP-3 y 5, respectivamente. Tomada de Argente J et al. *EMBO Mol Med* 2017 [6].

tuar como un auténtico freno del crecimiento humano, sugiriendo que podría ser una diana potencial para la talla baja [5].

La existencia de talla baja es un motivo de consulta frecuente para los pediatras endocrinólogos. La talla normal se determina de acuerdo con la edad, sexo y grupo étnico, así como en su contexto familiar. En la práctica clínica, suele compararse la talla adulta proyectada de un sujeto con su talla genética o talla diana. No obstante, es menester indicar que, como quiera que el crecimiento es un proceso dinámico, la existencia de una talla normal en un momento determinado, no puede excluir la posibilidad que una talla baja ocurra ulteriormente. En consecuencia, la velocidad de crecimiento (cm/año) es un parámetro de enorme importancia en la evaluación longitudinal de la talla, ya normal, ya patológica. Si bien es aún difícil establecer la prevalencia de la talla baja, se estima se sitúe en torno a un 3-5%, siendo únicamente un 1% de ellas debida a deficiencia de GH.

Las técnicas para evaluar el crecimiento están bien estandarizadas internacionalmente. En efecto, en el recién nacido, la longitud, el peso y el perímetro cefálico de acuerdo a la edad gestacional, son los parámetros más relevantes. La longitud de los recién nacidos y lactantes se determina mediante el empleo de un infantómetro. Por el contrario, en niños mayores de 2 años de edad, se emplean la talla (medida mediante un estadiómetro), el peso y el perímetro cefálico. En cada momento, la talla debe medirse dos veces, con una diferencia máxima entre ambas de 4 mm.

Durante las últimas tres décadas se han producido avances extraordinarios en la comprensión de las bases genéticas de las anomalías del crecimiento, identificándose múltiples causas monogénicas de hipocrecimiento [11]. Más recientemente, la aplicación de nuevas metodologías con "*micoarrays*", "ensayos de metilación" y "*Next Generation Sequencing* (NGS)", está proporcionando nuevos conocimientos moleculares (genéticos y epigenéticos) en la talla baja proporcionada.

Etiología

El hipocrecimiento puede ser proporcionado o desproporcionado (displasias esqueléticas), intenso o moderado, de origen prenatal y/o postnatal, acompañado de microcefalia o no, con estigmas sindrómicos o no. En la actualidad, son múltiples las anomalías genéticas que se han descubierto asociadas a fallo de crecimiento y talla baja.

Hipocrecimiento de origen prenatal

El "enanismo primordial" está conformado por un grupo de alteraciones caracterizadas por retraso de crecimiento intrauterino y subsiguiente fallo de crecimiento postnatal, que son el resultado de una disregulación genética del proceso de crecimiento que se inicia en fase embriónica. La identificación de alteraciones genómicas, genéticas y epigenéticas está permitiendo una definición y clasificación más adecuadas de los nanismos primordiales.

La complejidad de los cuadros clínicos descritos hasta la fecha, nos hará detenernos fundamentalmente en los avances generados en torno al síndrome de Silver-Russell, el síndrome IMAGe, los cuadros clínicos asociados con microcefalia, síndrome 3M y síndrome de Meier-Gorlin.

Síndrome de Silver-Russell

El síndrome de Silver-Russell o Russell-Silver (SRS, MIM#180860) está asociado a retraso de crecimiento prenatal y postnatal, rasgos faciales característicos y asimetría corporal. La mayoría de estos pacientes nacen pequeños para la edad gestacional.

Aunque su incidencia se desconoce, se estima en un rango de 1:30.000 a 1:100.000 nacidos [12]. Para su diagnóstico clínico, el sistema más reciente de puntuación es el desarrollado por Netchine-Harbison [13], validado con datos prospectivos e incluyendo seis criterios: peso al nacimiento y/o longitud al nacimiento ≤-2 SDS (desviaciones estándar, DE, respecto del valor de la media para edad y sexo) para la edad gestacional, fallo de crecimiento postnatal (talla a los 24 meses ≤-2 DE o talla ≤-2 DE por debajo de la talla media parental), macrocefalia relativa al nacimiento (perímetro cefálico al nacimiento ≥1,5 SDS por encima del SDS del peso y la longitud al nacimiento), frente abombada asimetría corporal y dificultades en la alimentación y/o bajo índice de masa corporal (IMC ≤-2 SDS a los 24 meses). El diagnóstico clínico puede confirmarse si el paciente presenta al menos 4 de estos 6 criterios.

Recientemente se ha publicado un Consenso Internacional para el diagnóstico clínico, investigación y tratamiento de este síndrome [14].

El SRS es debido fundamentalmente a hipometilación de un control imprintado o de una región diferencialmente metilada (DMR2) en el alelo paterno del cromosoma 11p15.5 (30-60% de los pacientes), regulando la expresión de *IGF2* (MIM#147470) y *H19* (MIM#103280). No obstante, la pérdida de metilación puede ocurrir en múltiples *loci* en el genoma. Otras causas genéticas incluyen: el cromosoma completo, algunas regiones uniparentales (materna), disomías del cromosoma 7 (matUPD7) (5-10% de los casos) y duplicaciones variables de la región crítica del alelo materno del cromosoma 11p15.5.

La pérdida parcial de función de las mutaciones en IGF2 en el cromosoma paterno y las mutaciones con

ganancia de función en el gen *CDKN1C* (MIM#600856) en el cromosoma materno se han encontrado en unos pocos casos de pacientes con fenotipo similar al SRS, implicándose ambos genes en la fisiopatología de este síndrome, con mecanismos recíprocos al hipercrecimiento que acontece en los casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Si bien no se ha identificado un único gen como responsable del fenotipo de SRS en matUPD7, si se han identificado dos regiones críticas: *GRB10* (7p12.1, MIM#601523) y *MEST* (7q32, MIM#601029), como los genes candidatos más relevantes. La disomía uniparental materna 14 (matUPD14), las deleciones paternas y las epimutaciones que afectan a la región imprintada 14q32.2 conducen al síndrome de Temple (MIM#616222), con elementos fenotípicos que se solapan con los del SRS. Las epimutaciones del cromosoma 14 también se han implicado en el SRS, así como causas de UPD en los cromosomas 16 y 20 [1].

El estudio molecular del SRS debe determinar la metilación de ADN de los dinucleótidos CpG en las regiones DMRs de 11p15.5. El test diagnóstico más comúnmente empleado es el de metilación de amplificación por PCR de ligamiento múltiple (MS-MLPA), que es coste-efectivo y permite un análisis paralelo de número de copias y de metilación de ADN.

Síndrome IMAGe (MIM#614732)

Representa un acrónimo para los hallazgos mayores de restricción de crecimiento, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitourinarias en varones, con factores adicionales de un fenotipo similar al SRS. El diagnóstico puede confirmarse mediante la identificación de una variante patogénica en heterocigosis en el dominio de unión del antígeno nuclear proliferador (PCNA) del alelo expresado vía materna del gen *CDKN1C*. Cada hijo de una mujer con la variante patógena en heterocigosis de *CDKN1C* tiene un 50% de posibilidades de heredar esta variante y estar afecto. Por el contrario, cada hijo de un varón con una variante patogénica en heterocigosis de *CDKN1C* tiene un 50% de posibilidades de heredar esta variante, si bien se espera que no esté afectado.

Alteraciones del espectro de síndrome de Seckel (SSSD)

Este amplio grupo de alteraciones incluye: microcefalias primarias autosómico recesivas (*MCPH*, MIM#251200), síndrome de Seckel (*SCKS*, MIM#210600) y síndromes similares al de Seckel.

Los SSSD se caracterizan por microcefalia, talla baja y ausencia de otras malformaciones [15]. Su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, técnicas de imagen cerebral (volumen reducido del cerebro y arquitectura anómala) e historia familiar con un patrón de herencia autosómico recesivo. El diagnóstico clínico puede acompañarse de un diagnóstico molecular. En la actualidad, el número de genes potencialmente implicados continúa creciendo. En ellos, la presencia de mutaciones bialélicas causan SSSD, asociadas a fenotipos variables. Dada la alta heterogeneidad genética de este espectro sindrómico, la mejor aproximación consiste en el empleo de un panel NGS que contenga todos los genes conocidos o un exoma completo, incluyendo el análisis de cambios en el número de copias.

Todos los genes conocidos cuyas alteraciones generan SSSD tienen funciones relevantes en los procesos celulares que regulan el ciclo celular, tales como la monitorización del daño de ADN, la cinética de la mitosis, el ciclo del centrosoma, la organización y función de la estructura mitótica. La alteración de estas proteínas puede generar fenotipos similares.

Los SSSD se heredan siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo. Cada hijo de dos padres portadores tiene un 25% de posibilidades de estar afectado.

Otras entidades con talla baja y microcefalia no pueden incluirse en este grupo debido a que también presentan displasias esqueléticas y/o anomalías en otros tejidos u órganos. Estas incluyen los enanismos primordiales osteodisplásicos microcefálicos (tipos 1 y 2), el síndrome 3M y el síndrome de Meier-Gorlin, que se describen a continuación.

Enanismo primordial microcefálico osteodisplásico tipo 1 (MOPD1)

También denominado síndrome de Taybi-Linder, se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por presentar hipocrecimiento prenatal, microcefalia y anomalías del neurodesarrollo que conducen a déficits sensoriales y alteración intelectual [16]. Se han descrito diferentes mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el snRNA de U4atac asociadas con MOPD1 [17].

Enanismo primordial microcefálico osteodisplásico tipo 2 (MOPD2)

MOPD2 (MIM#210720) se caracteriza por retraso de crecimiento intrauterino, talla baja proporcionada grave, microcefalia y una variedad de anomalías óseas asociadas. Los pacientes con MOPD2 tienen un peso al nacimiento inferior a 1500 g y una talla adulta media de 100 cm, con un cerebro reducido, pero con inteligencia próxima a la normalidad. MOPD2 está causado por mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta en el gen *PCNT* (MIM#605925) que codifica la pericentrina en el cromosoma 21q22. La falta de PCNT conduce a procesos mitóticos desorganizados y escaso crecimiento celular [18].

Síndrome 3M ("Yakut short stature")

Cursa con retraso de crecimiento prenatal y postnatal grave (<-4 SDS), elementos dismórficos faciales (frente abombada, mentón puntiagudo, zona mediofacial hipoplásica, cejas abundantes, puente nasal bajo, labios gruesos), displasia esquelética, macrocefalia relativa, inteligencia normal y función endocrina normal [19]. Se hereda de forma autosómica recesiva debida a mutaciones bialélicas en al menos tres genes: *CUL7* (MIM#609557) en cromosoma 6p213M1 (3M1, MIM#273750), *OBSL1* (MIM#610991) en cromosoma 2q35 (3M2, MIM#612921) y *CCDC8* (MIM#614141) en cromosoma 19q13 (3M3, MIM#614205).

Síndrome de Meier-Gorlin ("MGORS")

Consiste en otro subtipo de talla baja primordial microcefálica, que cursa con retraso de crecimiento intrauterino y postnatal grave. Asocia microtia, aplasia o hipoplasia de las rótulas, habitualmente con inteligencia normal. Otras manifestaciones pueden incluir: alteraciones genitales (criptorquidia en varones o hipoplasia de labios mayores y menores en mujeres) e hipoplasia mamaria en mujeres postpuberales [20].

Su heterogeneidad es compleja, habiéndose descrito al menos 8 genes, todos menos uno, se heredan según un patrón mendeliano autosómico recesivo:

MGORS1 (MIM#) – gen *ORC1* (MIM#601902) -cromosoma 1p32-

MGORS2 (MIM#613800), -gen *ORC4* (MIM#603056) -cromosoma 2q23-

MGORS3 (MIM#613803) –gen *ORC6* (MIM#607213) -cromosoma 16q11-

MGORS4 (MIM#613804), -gen *CDT1* (MIM#605525) -cromosoma 16q24-

MGORS5 (MIM#613805) –gen *CDC6* (MIM#602627) -cromosoma 17q21-

MGORS6 (MIM#616835) –gen *GMNN (*MIM#602627) -cromosoma 6p22.3-

MGORS7 (MIM#617063) -gen *CDC45L* (MIM#603465) -cromosoma 22q11-

MGORS8 (MIM#617564) –gen *MCM5* (MIM#602696) en cromosoma 22q12.

La forma número 6 se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante.

Hipocrecimiento de origen postnatal: alteraciones del eje GH-IGF1

Deficiencia aislaza de GH

Es la deficiencia hormonal hipofisaria más frecuente, ya congénita, ya adquirida. Si bien su etiología es aún desconocida para muchos pacientes, no es menos cierto que se han detectado diferentes formas mendelianas de DAGH en diferentes genes. La clasificación más reciente, incluye las siguientes formas:

1. Tipo IA (MIM#262400). La causa más común consiste en una deleción en homocigosis del gen *GH1* (MIM#139250) que codifica para GH [1]. Las deleciones de *GH1* acontecen por recombinación homóloga no alélica mediada por repeticiones en el gen del clúster de GH. Otras mutaciones por pérdida de función (*frameshift* y *nonsense*) en *GH1* también conducen a la ausencia de GH y talla baja severa. Se transmite de forma autosómica recesiva. Conduce a la afectación más severa del crecimiento, que ya puede apreciarse a los 6 meses de vida, asociándose con crisis graves de hipoglucemia. Responde bien al tratamiento con hormona de crecimiento, aunque la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos contra la GH. Si éstos no detienen el crecimiento, debe continuarse su administración. Por el contrario, en caso de que detengan el crecimiento físico, el tratamiento debe interrumpirse y administrarse IGF-I recombinante.

2. Tipo IB (MIM#612781). Es causada por mutaciones en *GH1* (MIM#139250) o receptor de ghrelina (*GHSR*) (MIM#610898). El retraso de crecimiento es menos severo que en el tipo IA. Se transmite de forma autosómica recesiva [1].

3. Tipo II (MIM#173100). Es debida a mutaciones en el gen *GH1* (MIM#139250). Se transmite de forma autosómica dominante.

4. Tipo III (MIM#307200). Es debida a mutaciones en el gen *BTK* (MIM#300300), y cursa con agammaglobulinemia. Se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X [1].

5. Tipo IV (MIM#618157). Es debida a mutaciones en el receptor de *GHRH* (GHRHR, MIM#139191). Se transmite de forma autosómica recesiva.

6. Tipo V (MIM#618160). Es debida a mutaciones bialélicas en el gen *RNPC3* (MIM#618016) que codifica para la proteína de 65 kDa del espliceosoma menor, asociada a hipoplasia adenohipofisaria y descrita por nuestro grupo [21]. Las mutaciones conducen a una reducción de la cantidad de proteína, alteración de la unión de la proteína de 65 K al snRNA de U12 y U6atac y a una re-

ducción de la formación del complejo de reconocimiento intrónico tipo U12. La alteración parece ser menor que en los pacientes con MOPD1 debido a mutaciones en RNU4atac, afectando fundamentalmente a genes relacionados con el desarrollo hipofisario.

7. GH Biológicamente inactiva (MIM#262650). También denominada síndrome de Kowarski. Se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por presentar niveles séricos normales e incluso elevados de GH, niveles séricos disminuidos de IGF-I y una buena respuesta del crecimiento con elevación de niveles séricos de IGF-I tras tratamiento con GH biosintética [1].

Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

El término hace referencia a la presencia de deficiencia de GH asociada a otras deficiencias hormonales de la hipófisis, tales como TSH, prolactina, LH, FSH y/o ACTH. Por consiguiente, además de la talla baja de comienzo postnatal, los pacientes con DCHH pueden presentar síntomas de hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrófico y/o insuficiencia suprarrenal. Estos pacientes suelen adquirir las deficiencias hormonales a lo largo de la infancia. La DCHH puede ser debida a alteraciones genéticas y no genéticas, incluyendo: trauma, cirugía cerebral, tumores, infecciones, envenenamientos por metales pesados, irradiación y enfermedades autoinmunes. Las bases genéticas son complejas, habiéndose identificado múltiples genes en una variedad de pacientes sindrómicos o no.

La clasificación más reciente, incluye las siguientes formas:

1. Tipo 1 (CPHD1, MIM#613038). Debida a mutaciones en el gen *POU1F1* (MIM#173110) que codifica PIT1 en el cromosoma 3p11. Cursa con deficiencia de GH, prolactina y TSH, encontrándose preservada la producción de FSH, LH y ACTH [22].

2. Tipo 2 (CPHD2, MIM#262600). Debida a mutaciones en el gen *PROP1* (MIM#601538) en cromosoma 5q35.3. Conforma el tipo más frecuente de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Estos pacientes presentan talla baja debida a deficiencia de GH, con niveles séricos bajos de prolactina y TSH al diagnóstico. La mayoría de los pacientes muestran un fallo en el desarrollo espontaneo de los caracteres sexuales secundarios, debido a deficiencia de LH y FSH. Si bien la aplasia o hipoplasia hipofisaria es frecuente, se han descrito casos de hiperplasia hipofisaria [23].

3. Tipo 3 (CPHD3, MIM#221750). Debida a mutaciones en el gen *LHX3* (MIM#600577) en cromosoma 9q34.3. Cursan con rigidez de la columna cervical y grado variable de sordera neurosensorial, deficiencia de GH, prolactina, TSH, LH y FSH.

4. Tipo 4 (CPHD4, MIM#262700). Debida a mutaciones en el gen *LHX4* (MIM#602146) en el cromosoma 1q25.2. Cursa con alteraciones cerebelosas, silla turca pequeña, deficiencia de GH, prolactina, TSH, FSH, LH y ACTH.

5. Tipo 5 (CPHD5, MIM#182230). Debida a mutaciones en el gen *HESX1* (MIM#601802) en cromosoma 3p14.3. Puede cursar con displasia septo-óptica.

6. Tipo 6 (CPHD6, MIM#613986). Debida a mutaciones en el gen *OTX2* (MIM#600037) en cromosoma 14q22.3.

Otros genes relacionados con la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias incluyen: *GLI3* (MIM#165240), *ARNT2* (MIM#606036), *BMP4* (MIM#112262), *IGSF1* (MIM#300137), *PNPLA6* (MIM#603197), *TCF7L1* (MIM#604652), *ZSWIM6* (MIM#615951) [24].

Insensibilidad a GH

En 1966, Laron y cols. publicaron los primeros pacientes (tres niños: dos varones y una niña) con marcada talla baja [25]. Su apariencia física recordaba a los pacientes con hipopituitarismo: talla baja, adiposidad troncular, hipoplasia del macizo mediofacial, cabello fino y escaso e hipoglucemia severa. La alteración molecular en el receptor de GH (*GHR*) se identificaría en 1989. La nomenclatura ha sido confusa en el tiempo. La primera descripción de “enanismo hipofisario genético con niveles séricos elevados de GH” se cambió a “enanismo de Laron”, “enanismo tipo Laron” y, ulteriormente, “síndrome de Laron”, “insensibilidad de GH” o “deficiencia del receptor de GH”. Como consecuencia de que la resistencia a GH puede ser primaria o secundaria, en 1993 se publicó un consenso sobre la nomenclatura de los síndromes de insensibilidad a GH. En la actualidad, el clásico síndrome de Laron se considera como “resistencia primaria o insensibilidad a GH” (MIM#262500).

Se hereda de forma autosómica recesiva. Cursa con niveles séricos normales o elevados de GH y muy disminuidos de IGF-I. El síndrome de Laron es debido a mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen del receptor de GH (*GHR*, MIM#600946) en el cromosoma 5p13-p12 [26]. Los niveles séricos de GHBP son muy bajos o indetectables, excepto cuando las mutaciones radican en el dominio intracelular de *GHR*. En algunos niños con talla baja idiopática se han publicado mutaciones en heterocigosis en el gen del *GHR*, denominando a esta entidad “insensibilidad parcial a GH” (MIM#604271).

Una nueva categoría con herencia autosómica dominante de insensibilidad a GH se publicó en una madre y su hija con talla baja idiopática, sin otros elementos de síndrome de Laron, debido a una mutación en el dominio citoplásmico del GHR, mostrando un efecto dominante negativo [27].

Hasta la fecha se han publicado mundialmente más de 300 casos con anomalías en el *GHR*. Aproximadamente un tercio de los casos provienen de Ecuador (La Loja y El Oro), existiendo una mutación prevalente (E198splice).

Deficiencia en la señalización de GH

El fenotipo similar al síndrome de Laron con insensibilidad primaria a GH, se encontró asociado a inmunodeficiencia (MIM#245590), debido a una alteración postreceptor. Este fenotipo incluye: talla baja muy intensa, alteración del sistema inmune, niveles séricos normales o elevados de GH, niveles disminuidos de ALS, IGF-I e IGFBP-3 y normales de GHBP. Es debido a mutaciones en homocigosis en el gen *STAT5B* (MIM#604260) en el cromosoma 17q21.2 [28].

Datos recientes sugieren que las mutaciones en heterocigosis tienen un efecto menor sobre el crecimiento [29].

Deficiencia primaria de IGF-I

La deficiencia primaria de IGF-I (MIM#608747) se manifiesta por restricción muy importante del crecimiento, prenatal y postnatal, con talla adulta en torno a -7 SDS, microcefalia, sordera neurosensorial bilateral profunda y retraso motor y del desarrollo. Asimismo, suelen presentar alteraciones dismórficas (micrognatia, ptosis y cabello escaso) y retraso mental. Se han identificado mutaciones bialélicas en el gen *IGF1* (MIM#147440) en el cromosoma 12q23.2 [30]. Estos pacientes no responden a GH, pero sí a IGF-I recombinante.

Deficiencia primaria de IGF-II

Se ha descrito una única variante missense en heterocigosis en el gen de *IGF2* (MIM#147470) en el cromosoma 11p15.5 (c.191C/A, pSer64Ter) con evidencia de patogenicidad en una familia multigeneracional en la que cuatro miembros mostraban hipocrecimiento de inicio prenatal y un fenotipo similar al síndrome de Silver-Russell (MIM#616489) [31]. Estos pacientes descritos con afectación profunda del crecimiento sugieren que IGF2 afecta al crecimiento postnatal además del al crecimiento prenatal.

Deficiencia primaria de IGFALS

La deficiencia completa de ALS (MIM#615961) se manifiesta por niveles séricos muy disminuidos de IGF-I e IGFBP-3, lo que no es coherente con el hipocrecimiento moderado (talla entre -2 y -3 SDS antes y durante la pubertad) [32]. En ocasiones, los niveles de IGFBP-3 son prácticamente indetectables. Se han descrito más de 30 pacientes con deficiencia de ALS, todos ellos con mutaciones inactivantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *IGFALS* (MIM#601489) en el cromosoma 16p13.3 [33]. El retraso puberal en varones y la insensibilidad a la insulina son elementos comunes. Los pacientes con deficiencia primaria de IGFALS con mutaciones en heterocigosis muestran una pérdida aproximada de 1 SDS de talla, mientras que los que presentan mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta tienen una pérdida de talla entre 1 y 2 SDS, sugiriendo un efecto de gen-dosis.

Resistencia o insensibilidad a IGF-I

La resistencia o insensibilidad a IGF-I (MIM#270450) se manifiesta por retraso de crecimiento intrauterino y escaso crecimiento postnatal, debido a mutaciones en el gen de *IGF1R* (MIM#147370) en el cromosoma 15q26.3 [34]. La mutación en homocigosis con pérdida de función se considera letal. Hasta la fecha se han identificado en torno a 50 mutaciones diferentes en el gen IGF1R. Las deleciones terminales en 15q habitualmente incluyen el gen *IGF1R*, se asocian con un fenotipo de resistencia a IGF-I.

Deficiencia primaria de PAPP-A2

La deficiencia primaria de PAPP-A2 (MIM#pendiente) fue descrita por nuestro grupo en 2015 [35] y publicada conjuntamente con una segunda familia de origen palestino [36]. Las mutaciones en *PAPP-A2* proporcionan la primera evidencia en la regulación de la interacción IGF1-IGFBP y su relevancia en el crecimiento postnatal. Estos pacientes con mutaciones de pérdida de función bialélica en el gen de *PAPP-A2* representan un nuevo síndrome autosómico recesivo que genera una talla baja postnatal moderada (aproximadamente de 1,7 DE por debajo de la talla media parental), anomalías esqueléticas (huesos largos delgados) y niveles séricos muy elevados de IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-5 y ALS (35,36) (Figura 3). Los estudios de DEXA demuestran la existencia de una disminución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar [37].

La administración de IGF1 recombinante mejoró el crecimiento lineal de los dos pacientes españoles con deficiencia de PAPP-A2 [38].

Orientación diagnóstica

¿Quién debe ser estudiado por talla baja y anomalías genéticas?

Se presenta un algoritmo clínico en la Figura 4. Se trata de una guía práctica que distingue entre la talla baja

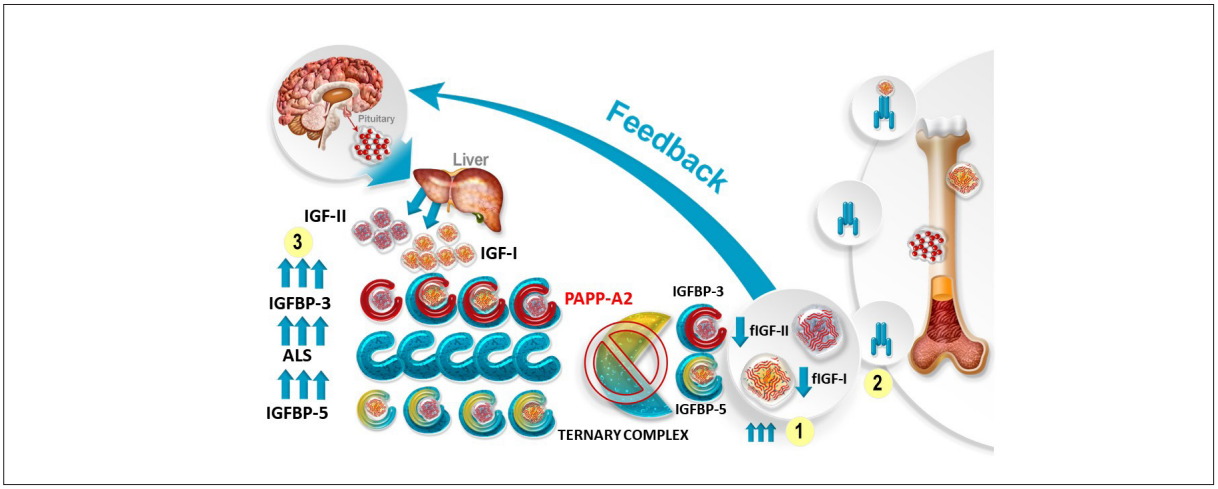


Figura 3. Representación esquemática de los fenómenos resultantes de la ausencia de la papalisina 2. a) Incremento de complejos ternarios; b) disminución de los niveles de IGF-I libre e IGF-II libre; c) Inhibición del sistema de retrocontrol IGFs-GH, incrementando la producción de GH y, en consecuencia, aumentando la producción de IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-5 y ALS.

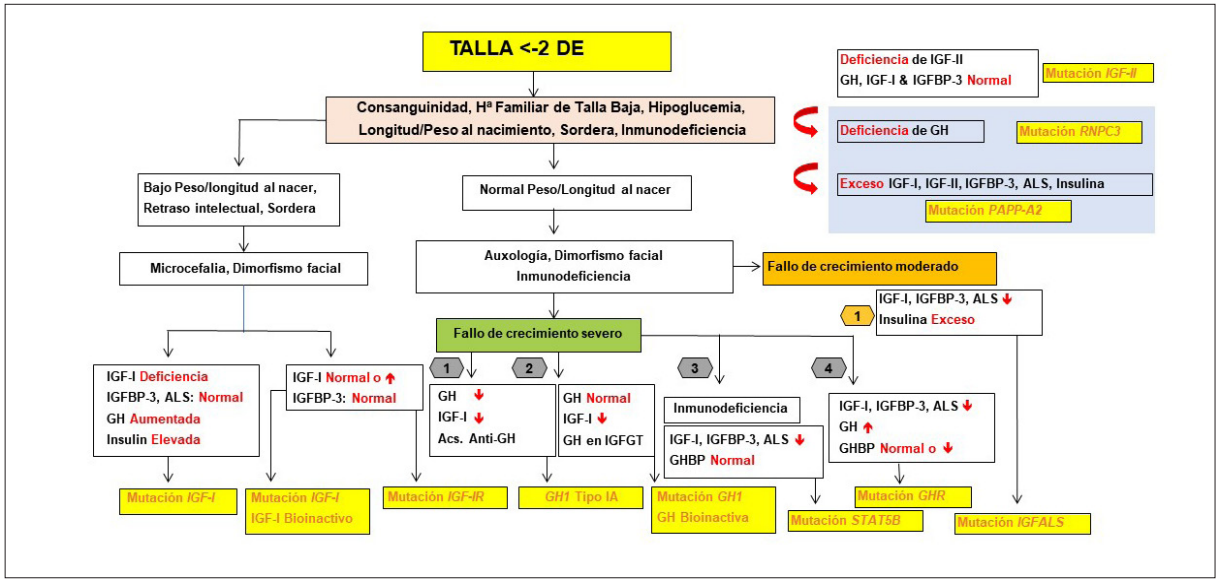


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico clínico de la talla baja. Modificado de Argente J. *Horm Res Paediatr* 2016 [39].

proporcionada y desproporcionada, así como entre los hipocrecimientos de origen prenatal y postnatal. Todo niño con una talla <-2 SDS debe ser investigado por su posible origen genético [39].

La caracterización clínica fenotípica de los pacientes es de enorme relevancia para la selección e interpretación de los estudios diagnósticos. Es preciso documentar la naturaleza y progresión de las deficiencias hormonales y sus elementos asociados, obtener una historia clínica familiar completa e identificar posibles factores ambientales. La agrupación de pacientes en función del fenotipo clínico, puede también ayudar a identificar los genes causales.

Junto a ello, se presenta un algoritmo genético en la Figura 5 que puede ser de utilidad para confirmar una sospecha clínica y visualizar las técnicas genéticas que pueden ser de utilidad en cada caso.

Ante pacientes con talla baja primordial normocefálicos y criterios clínicos de síndrome de Silver-Russell, el primer test molecular debería ser el análisis de metilación de ADN en las DMRs de las regiones cromosómicas 11p15(H19/IGF2 y KCNQ1OT1) y 7q32 (MEST). La inclusión en este mismo ensayo de metilación de ADN de sondas para otras regiones imprintadas, como las DMRs en el cromosoma 14q y 20q, puede ayudar a detectar casos raros de UPD con fe-

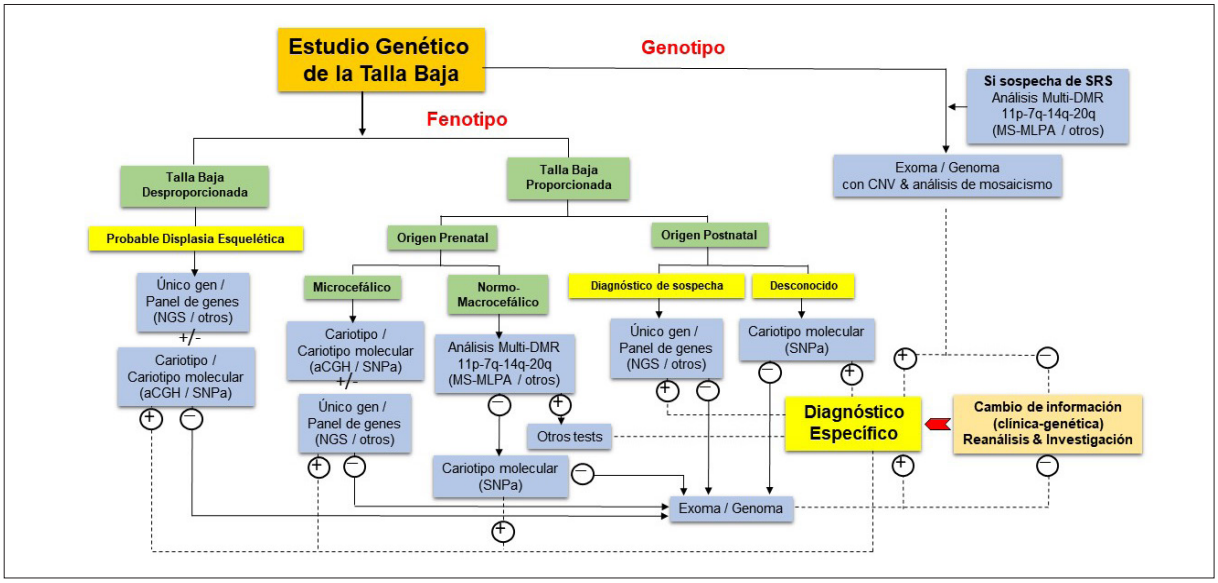


Figura 5. Algoritmo genético para el estudio de la talla baja.

notipos solapados (síndrome de Temple, UPD20), así como casos con hipometilación multilocus. Toda vez que se detecte un patrón anómalo de metilación, pueden requerirse estudios adicionales para discriminar entre epimutación, CNV y UPD. Cuando el fenotipo clínico sea específico de un síndrome-like, puede requerirse el estudio del gen *IGF2*.

Ante pacientes con fenotipos severos y pacientes con diagnóstico desconocido, puede ser de utilidad practicar un cariotipo molecular para detectar reorganizaciones cromosómicas crípticas o CNVs.

Ante pacientes pertenecientes a grupos definidos de enfermedades específicas (síndromes del espectro de Seckel, otros enanismos primordiales, deficiencia aislada de GH, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, insensibilidad a GH, deficiencia de IGFALS, deficiencia de IGF-I, deficiencia de IGF-II, insensibilidad a IGF-I, biodisponibilidad disminuida de IGF-I), deben estudiarse variantes genéticas en genes candidatos. Mediante las nuevas técnicas de secuenciación, deben emplearse paneles lo más amplios posibles. Tras la exclusión de variantes patógenas en los genes o regiones candidatas, se deberá tomar la decisión de efectuar estudios adicionales como un exoma completo o un estudio del genoma. El estudio del exoma es rápido, coste-efectivo y puede definir las variantes genéticas que no hayan sido detectadas mediante estudios previos. El estudio del exoma (o genoma) también puede descubrir nuevos genes, facilitando la caracterización rápida de nuevas enfermedades y permitiendo un consejo genético adecuado, así como indicaciones terapéuticas adecuadas.

Ante pacientes con alteraciones complejas y alta heterogeneidad genética, una aproximación inicial al genotipo mediante análisis de exoma o genoma como primer estudio, puede ofrecer beneficios adicionales a los pacientes con enfermedades raras o no diagnosticadas. En este sentido, se puede facilitar el estudio mediante redes de trabajo colaborativas interconectadas de clínicos, investigadores y familias de pacientes. Merced a estas redes, es posible identificar otros pacientes con mutaciones en el mismo gen que permitirá analizar en detalle el diagnóstico, así como definir los posibles subtipos clínicos. La red *Matchmaker Exchange* se creó para establecer una red en conexión de bases de datos fenotípicos y genotípicos. En la actualidad, pueden intercambiarse datos en siete bases de datos empleando "interface": *GeneMatcher, PhenomeCentral, DECIPHER, MyGene 2, matchbox, Australian Genomics Helath Alliance Patient Archive y Monarch Initiative* [40]. Esta aproximación combinando herramientas genómicas y redes pueden dirigir de forma efectiva la investigación diagnóstica y el avance en la comprensión de la correlación fenotipo-genotipo.

La práctica médica en el estudio de la talla baja por parte del pediatra endocrinólogo en el momento actual, debe atender a la caracterización detallada del fenotipo de un paciente en el que se sospecha una determinada entidad nosológica, al tiempo que debe definir los estudios, incluido el genético, que deban practicarse para intentar lograr un diagnóstico de confirmación [41]. La información que estamos acumulando está progresando de tal modo que una estrategia consistente en ir directamente al análisis del genotipo puede resultar más fructífera para diagnósticos más precoces, así como para una mejor clasificación de los subtipos de alteraciones del crecimiento humano. Una mejor comprensión de la etiología puede conllevar nuevas terapias focalizadas sobre mutaciones específicas y sus consecuencias, elementos que fundamentan la medicina de precisión.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32:499-522.

2. Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. N Engl J Med 2003; 349:2184-2186.

3. Lango AH, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic and biological pathways affect human height. Nature 2010; 467:832-838.

4. Silventoinen K, Sammalisto S, Perola M, et al. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. Twin Res 2003; 6:399-408.

5. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. Nature 2017; 542:186-190.

6. Argente J, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, Frystyk J, Oxvig C. One level up: abnormal proteolytic regulaction of IGF activity plays a role in human pathophysiology. EMBO Mol Med 2017; 9:1338-1345.

7. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase. J Biol Chem 2001; 276:21849-21853.

8. Conover CA, Boldt HB, Bale LK, et al. Pregnancy-associated plasmaprotein-A2 (PAPP-A2): tissue expression and biological consequences of gene knockout in mice. Endocrinology 2011; 152:2837-2844.

9. Kløverpris S, Mikkelsen JH, Pedersen JH, et al. Stanniocalcin-1 potently inhibits the proteolytic activity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A. J Biol Chem 2015; 290:21915-21924.

10. Jepsen MR, Kløverpris S,, Mikkelsen JH, et al. Stanniocalcin 2 inhibits mammalian growth by proteolytic inhibition of the insulin-like growth factor axis. J Biol Chem 2015; 290:3430-3439.

11. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone – past, present and future. Nat Rev Endocrinol 2018; 14:285-300.

12. Eggermann T, Begemann M, Binder G, et al. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:19.

13. Azzi S, Salem J, Thibaud N, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. J Med Genet 2015; 52:446-453.

14. Wakeling EL, Brioule F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First internacional consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2017; 13:105-124.

15. Verloes A, Drunat S, Gressens P, et al. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors GeneReviews® [Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009 Sep 1:1993-2018 [updated 2013 Oct 31).

16. Edery P, Marcaillou C, Sahbatou M, et al. Association of TALS developmental disorder with defect in minor splicing component U4atac snRNA. Science 2011; 332:240-243.

17. He H, Liyanarachchi S, Akagi K, et al. Mutations in U4atac snRNA, a component of the minos splicessome, in the developmental disorder MOPD I. Science 2011; 332:238-240.

18. Rauch A, Thiel CT, Schindler D, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. Science 2008; 319:816-819.

19. Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25:143-151.

20. De Munnik SA, Bicknell LS, Aftimos S, et al. Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with prereplication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis. Eur J Hum Genet 2012; 20:598-606.

21. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. EMBO Mol Med 2014; 6:299-306.

22. Psäffle RW, DiMattia GR, Parks JS, et al. Mutation of the POU-specific domain Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. Science 1992; 257:1118-1121.

23. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 1998; 18:147-149.

24. Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30:679-691.

25. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwardism with high serum concentration of

growth hormone –a new inborn error of metabolism? Isr J Med Sci 1966; 2:152-155.

26. Berg MA, Argente J, Chernausek S, et al. Diverse growth hormone receptor mutations in Laron syndrome. Am J Hum Genet 1993; 52:998-1005.

27. Ayling RM, Ross R, Towner P, et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. Nat Genet 1997; 16:13-14.

28. Kofoed EM, Hwa V, Little B, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. N Engl J Med 2003; 349:1139-1147.

29. Scalco RC, Hwa V, Domené HM, et al. STAT5B mutations in heterozygous state have negative impact on height: another clur in human stature heritability. Eur J Endocrinol 2015; 173 (3):291-296.

30. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N Engl J Med 1996; 335 (18):1363-1367.

31. Begemann M, Zirn B, Santen G, et al. Paternally inherited IGF2 mutation and growth restriction. N Engl J Med 2015; 373:349-356.

32. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. N Engl J Med 2004; 350:570-577.

33. Domené HM, Hwa V, Argente J, et al. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. Horm Res 2009; 72:129-141.

34. Abuzzahab J, Schneider A, Goddard A, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med 2003; 349:2211-2222.

35. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, et al. New síndrome of short stature, mild microcephaly, skeletal abnormalities and high circulating IGF1, IGFBP-3 and ALS associated with a homozygous mutation in the gene for pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2, pappalysin 2). 97th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, CA, USA. March 5-8, 2015. OR03-1.

36. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. EMBO Mol Med 2016; 8:363-374.

37. Hawkins-Carranza FG, Muñoz-Calvo MT, Martos-Moreno GÁ, et al. Recombinant human insulin like-growth factor-1 treatment increases bone mineral density and trabecular bone structure in children with PAPP-A2 deficiency. Horm Res Paediatr 2018; 89:200-204.

38. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor-1 improves growth in patients with PAPP-A2 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:3879-3883.

39. Argente J. Challenges in the management of short stature. Horm Res Paediatr 2016; 85:2-10.

40. Sobreira NLM, Arachchi H, Buske OJ, et al. Matchmaker Exchange. Curr Protoc Hum Genet. 2017;95:9.31.1-9.31.15. Published 2017 Oct 18. doi: https://doi.org/0.1002/cphg.50.

41. Argente J. Genetic causes of growth disorders. Curr Opin Endocr Metab Res 2020; 14:7-14. doi: https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.007.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.610

AVANCES EN CRECIMIENTO

Congenital hypopituitarism - Novel phenotypes, novel mechanisms

Hipopituitarismo congénito - Nuevos fenotipos, nuevos mecanismos

Mehul T. Dattani

Professor of Paediatric Endocrinology, Genetics and Genomic Medicine Programme. UCL Great Ormond Street Institute of Child Health. London (UK)

Abstract

The anterior pituitary gland is a central regulator of growth, reproduction and homeostasis, and is the end-product of a carefully orchestrated spatiotemporal pattern of expression of signalling molecules and transcription factors leading to the development of this complex organ secreting six hormones from five different cell types. Naturally-occurring and transgenic murine models have demonstrated a role for many of these molecules in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency (CPHD). These include the transcription factors HESX1, PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, SOX2 and SOX3. The expression pattern of these transcription factors dictates the phenotype that results when the gene encoding the relevant transcription factor is mutated. The highly variable phenotype may consist of isolated hypopituitarism with the absence of either a single hormone or a combination of hormones (combined pituitary hormone deficiency, CPHD), or more complex disorders such as septo-optic dysplasia (SOD). Since mutations in any one transcription factor are uncommon, and since the overall incidence of mutations in known transcription factors is low in patients with CPHD, it is clear that many genes remain to be identified, and characterization of these will further elucidate the pathogenesis of these complex conditions, and also shed light on normal pituitary development. To this end, the increasing use of next generation sequencing has led to the identification of a number of new candidate genes, including *ARNT2, IGSF1, MAGEL2, TBC1D32*, and *EIF2S3*.

Introduction

Several transcription factors involved in the embryological development of the murine pituitary appear to also be involved in human pituitary organogenesis [1-4]. Spontaneous or artificially induced mutations and gene knockouts in the mouse have led to significant insights into human pituitary disease, with the identification of human mutations in a number of genes which give rise to hypopituitary phenotypes in their respective murine orthologues. Many have been implicated in the aetiology of both murine and human hypopituitarism including *Hesx1, Lhx3, Lhx4, Prophet of Pit1* (*Prop1*), *Pou1f1* (previously called Pit-1), *Sox2* and *Sox3*. More recently, the use of Next Generation Sequencing has led to the identification of a number of novel genes implicated in the aetiology of Congenital Hypopituitarism [5,6]. These include *ARNT2, IGSF1, EIF2S3, MAGEL2, RNPC3* and *TBC1D32*.

Transcription factors implicated in early hypothalamo-pituitary development

HESX1

Given the closely linked development of the pituitary gland and forebrain during normal embryogenesis, abnormalities of the two structures can be linked in human disease. One example of this is septo-optic dysplasia (SOD), often referred to as de Morsier syndrome [7], a rare, highly heterogeneous condition initially described by Reeves [8] in a seven-month old baby with absence of the septum pellucidum and optic nerve abnormalities. The condition is defined loosely by any combination of the triad of optic nerve hypoplasia, midline neuroradiological abnormalities (such as agenesis of the corpus callosum and absence of the septum pellucidum) and pituitary hypoplasia with consequent panhypopituitarism [7-11].

Homeobox gene expressed in embryonic stem cells (*Hesx1*) is one of the earliest markers of the pituitary primordium, suggesting that it has a critical role in early determination and differentiation of the pituitary gland. It is a member of the paired-like class of homeobox genes. The gene is first expressed during mouse embryogenesis in a small patch of cells in the anterior mid-

line visceral endoderm as gastrulation commences. *Hesx1* continues to be expressed in the developing anterior pituitary until E12, when it disappears in a spatiotemporal sequence that corresponds to progressive pituitary cell differentiation. Extinction of *Hesx1* is important for activation of other downstream genes such as Prop1. Targeted disruption of *Hesx1* in the mouse revealed a reduction in the prospective forebrain tissue, absence of developing optic vesicles, markedly decreased head size and severe microphthalmia reminiscent of the syndrome of septo-optic dysplasia (SOD) in humans. Other abnormalities included absence of the optic cups, the olfactory placodes and Rathke's pouch, reduced telencephalic vesicles, hypothalamic abnormalities and aberrant morphogenesis of Rathke's pouch. In 5% of null mutants, the phenotype was characterized by complete lack of the pituitary gland. In the majority of mutant mice, they were characterized by formation of multiple oral ectodermal invaginations and hence multiple pituitary glands.

HESX1 therefore appeared to be a candidate for SOD in humans. Screening of human hypopituitary patients for mutations in *HESX1* led to the identification of mutations in two siblings with SOD and subsequently other mutations have been shown to present with varying phenotypes characterized by IGHD, CPHD and SOD [12-14]. MRI revealed anterior pituitary hypoplasia, an infundibulum that is either normal or absent, and a posterior pituitary that is either eutopic or ectopic. Mutations can be variably penetrant dominant or recessive in humans.

Mutations have been identified in less than 1% of individuals with congenital hypopituitarism/SOD, confirming the rarity of *HESX1* mutations [15]. These data suggest that mutations in other known or unknown genes contribute to this complex disorder, together with a likely contribution from environmental factors [16,17].

OTX2

OTX2 regulates the expression of *HESX1* and *POU1F1* during AP development and is required for the formation of anterior structures and maintenance of the forebrain, with mutations being described in ~3% of CH patients with anophthalmia/microphthalmia [18, 19]. Mice heterozygous for *OTX2* loss of function may have pituitary hypoplasia, missing or misplaced pituitary glands, and/or pituitary dysmorphology [20]. Patients with *OTX2* mutations manifest highly variable phenotypes including IGHD, CPHD or HH, with severe ocular malformations including ONH, retinal dystrophy or coloboma with or without anophthalmia/microphthalmia [21-23].

RAX

The transcription factor *RAX* is implicated in eye and forebrain development, with murine null mutants manifesting anophthalmia, cleft palate, and an abnormal hypothalamus resulting in perinatal lethality [24]. Recessive *RAX* mutations are associated with bilateral microphthalmia or anophthalmia in some patients, with variable associated clinical features [25-28]. Recently, a homozygous truncating RAX mutation, p.Pro89Argfs*114, has been reported in a patient with anophthalmia, CH (including GH, TSH and ACTH deficiencies with probable gonadotrophin deficiency), diabetes insipidus, bilateral cleft lip and palate, micropenis (likely hypogonadotropic hypogonadism) and an absent anterior and PP gland on MRI [29]. This is the most severe phenotype to date, and appears to correspond to the severity of the mutation itself, as opposed to the previously published missense mutations associated with less severe protein dysfunction and milder phenotypes.

SOX3

The identification of a chromosomal abnormality (46, X, inv[X][p21q27]) in a patient with mental retardation led to the identification of *SOX3* as a candidate gene for X-linked mental retardation (XLMR). *SOX3* (OMIM 313430) is a member of the SOX (SRY-related HMG box) family of transcription factors, which were initially identified based on homology to the conserved binding motif of the high mobility group (HMG) class, present in the mammalian sex-determining gene, *SRY* [30]. Approximately 20 different SOX genes have been identified in mammals and variation in homology exhibited within the HMG box between different members allows them to be grouped into different subfamilies [31]. *SOX3* was among the first of the SOX genes to be cloned, and together with *SOX1* and *SOX2*, belongs to the SOXB1 subfamily exhibiting the highest degree of similarity to *SRY* [30]. SOX3 is encoded by a single exon producing a transcript with a coding region of approximately 1.3Kb, mapping to chromosome Xq27. The SOX3 protein consists of a short 66 amino acid N-terminal domain of unknown function, the 79 amino acid DNA binding HMG domain and a longer C-terminal domain, containing four polyalanine stretches, shown to be involved in transcriptional activation [30,32].

Members of the SOXB1 subfamily of genes are expressed throughout the developing central nervous system (CNS) and are some of the earliest neural markers that are believed to play a role in neuronal determination [33]. High levels of expression have also been noted in the ventral diencephalon, including the infundibulum and presumptive hypothalamus [34]. Targeted disruption of Sox3 in mice results in mutants that have a variable and complex phenotype including craniofacial abnormalities, midline CNS defects, and a reduction in size and fertility indicative of hypopituitarism which is probably secondary to hypothalamic dysfunction [34,35]. Pituitary levels of GH, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and TSH

were all lower in mutant compared to wild-type mice at 2 months of age.

In humans, both tandem duplications involving chromosome Xq26-27 and loss of function mutations, often expansions within the polyalanine tract, have been identified in several pedigrees with mental retardation and hypopituitarism [36-40]. All affected males manifest GH deficiency and varying degrees of developmental delay or mental retardation. Some individuals have been reported to have varying combinations of deficiencies of other hormones including ACTH, TSH or gonadotrophins, and complete panhypopituitarism has been documented in some cases [41]. Other findings include a persistent craniopharyngeal canal.

In summary, both duplications of Xq27 encompassing *SOX3* and loss-of-function polyalanine expansion mutations are essentially associated with similar phenotypes, predominantly infundibular hypoplasia, suggesting that gene dosage of *SOX3* is critical for normal development of the diencephalon and infundibulum and, consequently the anterior pituitary [42].

SOX2

SOX2 (OMIM 184429) is also a member of the same SOXB1 subfamily as *SOX3* and *SOX1* (OMIM 602148). In the mouse, initial expression of *Sox2* is detected at 2.5 dpc at the morula stage, and then in the inner cell mass of the blastocyst at 3.5 dpc. Later expression of *Sox2*, following gastrulation, is restricted to the presumptive neuroectoderm and by 9.5 dpc it is expressed throughout the brain, CNS, sensory placodes, branchial arches, gut endoderm and the esophagus and trachea [43,44]. Homozygous loss of *Sox2* results in peri-implantation lethality, whereas Sox2 heterozygous mice appear relatively normal but show a reduction in size and male fertility [45]. Further studies that have resulted in the reduction of *Sox2* expression levels below 40% compared to normal levels result in anophthalmia in the affected mutants [46]. Studies have also suggested that Sox2 plays a critical role in maintenance of pituitary progenitor/stem cells, and that embryonic and adult Sox2+ pituitary progenitor/stem cells can differentiate into all hormone-producing lineages, highlighting the physiological maintenance of the adult mouse pituitary by Sox2 [47].

Given the observation of growth retardation and reduced fertility, we investigated the role of *Sox2* in murine pituitary development, showing that a proportion of heterozygous animals manifested a variable hypopituitary phenotype, with hypoplasia and abnormal morphology of the anterior pituitary gland with concomitant reduction in levels of GH, LH, ACTH and TSH [48]. Like its murine counterpart, the human *SOX2* gene is composed of a single exon encoding a 317 amino acid protein containing an N-terminal domain of unknown function, a DNA binding HMG domain and a C-terminal transcriptional activation domain. Several de novo intragenic heterozygous mutations have been reported [45,48-55], in addition to eight de novo heterozygous deletions of the entire gene and one case of a partial deletion [48,49,55,56], as well as three heterozygous non-synonymous sequence changes identified in individuals who inherited the variant from a clinically unaffected parent [48,57]. The phenotypes include bilateral anophthalmia or severe microphthalmia with additional abnormalities including developmental delay, learning difficulties, oesophageal atresia and genital abnormalities [45,49-52]. *SOX2* mutations were also associated with anterior pituitary hypoplasia on MRI and hypogonadotrophic hypogonadism, which resulted in the absence of puberty in 9/10 patients studied by our group, and genital abnormalities in males [48,58]. All affected individuals exhibited learning difficulties with other variable manifestations including hippocampal abnormalities and defects of the corpus callosum on MRI, esophageal atresia, hypothalamic hamartoma and sensorineural hearing loss [58]. Rarely, hypothalamo-pituitary masses have been associated with *SOX2* mutations.

LHX3/LHX4

Lhx3 is a member of the LIM family of homeobox genes which are characterized by the presence of a unique cysteine/histidine-rich zinc binding LIM domain. The protein contains two such tandemly repeated LIM motifs between the N-terminus and the homeodomain, which are likely to be involved in protein-protein interactions [59,60]. *Lhx3* is one of the earliest transcription factors expressed within the developing pituitary, initially detectable with strong uniform expression in Rathke's pouch. Expression is maintained in the pouch and is subsequently restricted to fields fated to form the anterior and intermediate lobes. *Lhx3* is essential for the establishment of hormone producing cell types. Expression persists throughout development and is also detected in the adult pituitary suggesting a role in maintenance of one or more of the mature anterior pituitary cell types [59,60]. In addition to the pituitary, *Lhx3* is also detected transiently in regions of the developing spinal cord, prior to neural tube closure, and later within restricted regions of the hindbrain, in addition to cells in immediate proximity to the otic vesicles. Mice with a targeted homozygous disruption of *Lhx3* die shortly after birth, although the cause of death is unknown, and exhibit pituitary aplasia, suggesting an essential role of *Lhx3* in differentiation and proliferation of anterior pituitary cell lineages. Although Rathke's pouch is initially formed in *Lhx3* null mice, a failure of proliferation and growth results in a lack of the anterior and intermediate lobes of the pituitary with depletion of all hormone-producing cell types except corticotropes, which differentiate and express pro-opiomelanocortin (POMC), but fail to proliferate [61,62].

Homozygous mutations in *LHX3* (OMIM 600577) have been identified in several unrelated consanguineous

families, all of which result in loss of LHX3 function [63-67]. The patients presented with an endocrine phenotype similar to that observed in individuals with *PROP1* mutations with a deficit in all anterior pituitary hormones except ACTH. This was additionally associated in 9/12 patients with a short rigid, cervical spine with limited head rotation and trunk movement. As with *PROP1*-deficient patients, pituitary morphology is variable between patients with *LHX3* mutations, with both anterior pituitary hypoplasia as well as a markedly enlarged anterior pituitary being described [68].

Lhx4 is closely related to *Lhx3* and is expressed in specific fields of the developing brain and spinal cord. Similar to *Lhx3*, *Lhx4* is initially expressed throughout the invaginating Rathke's pouch, however subsequent expression is transient and restricted to the future anterior lobe, whereas *Lhx3* expression is maintained throughout the whole pouch. Null murine mutations of *Lhx4* lead to a pouch that is defective with reduced numbers of the various anterior pituitary cell types. It is likely that the two genes may act in a redundant manner during early pituitary development [69].

Mutational analysis of the first reported patient, with CPHD (GH, TSH and ACTH deficiency), revealed a heterozygous intronic mutation in *LHX4* [70]. MR imaging revealed anterior pituitary hypoplasia, an undescended posterior pituitary, an absent pituitary stalk, a poorly formed sella and pointed cerebellar tonsils. Several variably penetrant heterozygous *LHX4* variants have been identified subsequently and associated with highly variable phenotypes. Furthermore, a recessive homozygous variant has recently been associated with a neonatal lethal hypopituitarism phenotype with severe lung abnormalities [71]. Mutations in *LHX4* are rare and the resultant phenotype in patients with mutations suggests that *LHX4* tightly coordinates brain development and skull shape in addition to pituitary development.

PROP1

Prop1 is a paired-like homeodomain transcription factor, expressed exclusively within the embryonic pituitary. Expression is first detected in the dorsal portion of the murine Rathke's pouch in a region overlapping the expression domain of *Hesx1*. Maximal expression of Prop1 is achieved at 12 dpc in the full caudomedial area of the developing anterior pituitary followed by a marked decrease, becoming undetectable by 15.5 dpc [72]. The Ames dwarf (*df*) mouse harbours a naturally occurring serine to proline (S83P) substitution within the homeodomain of *Prop1*, resulting in a mutant protein with an 8-fold lower DNA binding affinity than wild-type Prop1 [73]. Homozygous Ames dwarf mice exhibit severe proportional dwarfism, hypothyroidism and infertility and although early pituitary development is similar to wild-type mice, the emerging anterior pituitary gland is reduced by about 50%, displaying an abnormal looping appearance [58]. The adult Ames dwarf mouse exhibits GH, TSH and prolactin deficiency resulting from a severe reduction of somatotroph, lactotroph and caudomedial thyrotroph lineages with approximately 1% of the normal complement of each cell type. Additionally, these mice have reduced gonadotrophin expression correlating with low LH and FSH plasma levels [74].

Following the identification of *Prop1* as the gene underlying the Ames dwarf phenotype in mice, Wu *et al.* [75] reported the first mutations in *PROP1* (OMIM 601538) in human patients with GH, TSH and PRL deficiency in addition to reduced gonadotrophins and a failure to enter puberty spontaneously. To date, many distinct mutations have been identified in several patients, suggesting that *PROP1* mutations are the most common cause of CPHD reported, accounting for approximately 50% of familial cases [76,77], although the incidence in sporadic cases is much lower [78]. All affected individuals exhibit recessive inheritance, and the majority of mutations identified to date involve the DNA binding homeodomain, which is highly conserved between mouse and human sharing 91% identity at the nucleotide level [79]. By far the most common mutation (50%-72% of all familial *PROP1* mutations) [80-82], detected in multiple unrelated families from several different countries, is a 2 bp deletion among three tandem GA repeats (^{296}-GAGAGAG-^{302}) within exon 2 resulting in a frameshift at codon 101 and the introduction of a termination codon at position 109 (often referred to as S109X), and probably represents a mutational hot spot within the gene, rather than a single common founder mutation [83].

Recessive *PROP1* mutations are typically associated with GH, TSH, PRL and gonadotrophin deficiencies, although the time of initiation and severity of pituitary hormone deficiencies is highly variable. Most patients present with early onset GH deficiency and growth retardation; however normal growth in early childhood has been reported in a patient who attained a normal final height without GH replacement therapy [84]. TSH deficiency is also highly variable and has been reported as the first presenting symptom in some cases, while others show delayed TSH deficiency which may not be present at birth [76,85-87]. Individuals with *PROP1* mutations exhibit normal ACTH/cortisol levels in early life but often demonstrate an evolving cortisol deficiency that is strongly and significantly correlated with increasing age [87-91]. However, patients as young as 6 – 7 years have also been described with cortisol deficiency [91,92].

Although *Prop1* is essential for the differentiation of gonadotrophs in fetal life, the spectrum of gonadotrophin deficiency is again extremely variable in patients with *PROP1* mutations. Clinical variability can range from hypogonadism with complete lack of pubertal development to reports of spontaneous, albeit often

delayed, onset of puberty with subsequent development of gonadotrophin deficiency requiring hormone replacement [76,85,86,89].

The pituitary morphology in patients with *PROP1* mutations is also highly variable; most individual reports have documented a normal pituitary stalk and posterior lobe, with a small or normal size anterior pituitary gland on MRI. However, in some cases, an enlarged anterior pituitary gland has been reported [75,87,93]. Longitudinal analyses of anterior pituitary size over time have revealed that a significant number of patients demonstrated pituitary enlargement in early childhood with subsequent regression and involution; thus, ensuing MRI in older patients usually demonstrates anterior pituitary hypoplasia [90,94]. The pituitary enlargement consists of a mass lesion interposed between the anterior and posterior lobes, possibly originating from the intermediate lobe [94]. Turton *et al.* (2005) recently demonstrated that the mass can wax and wane in size prior to eventual involution [78]. To date, the underlying mechanism for the mass remains unknown. There has been only one report of a biopsy of the "tumour", and the histology was non-specific with the presence of amorphous material with no signs of apoptosis, and no recognisable cell types [95]. Consequent to the highly variable phenotype associated with *PROP1* mutations, no genotype-phenotype correlation has been identified; furthermore, phenotypic differences have been reported in siblings with identical mutations [85]. The evolving nature of hormone insufficiencies in patients with *PROP1* mutations suggests a progressive decline in the anterior pituitary axis, indicating a need for continual monitoring of patients for the development of hormone insufficiencies that may not be apparent at initial presentation.

POU1F1

POU1F1 (OMIM 173110; previously known as *PIT1*) is a pituitary-specific transcription factor belonging to the POU homeodomain family of transcription factors (named after the genes *PIT1, OCT1* and *unc-86*) characterized by a highly conserved DNA binding domain consisting of a POU-specific domain and a POU homeodomain. In the mouse, *Pou1f1* is expressed relatively late during pituitary development (14.5 dpc), and expression persists throughout post-natal life and adulthood, restricted to the anterior pituitary lobe [96]. *Pou1f1* is essential for the development of somatotroph, lactotroph and thyrotroph cell lineages in the anterior pituitary [97], and for the subsequent expression of the *GH-1* (OMIM 139250), *prolactin* (*PRL*; OMIM 176760) and *TSH-* (OMIM 188540) genes between 15.5-17 dpc [98]. Two naturally-occurring murine models have shed light on the role of *Pou1f1* in normal pituitary development. In the Snell dwarf (*dw*) mouse, a recessive point mutation (W261C) results in the absence of somatotrophs, lactotrophs and thyrotrophs [99]. A similar phenotype results in the Jackson dwarf mouse (*dwJ*) that harbours a recessive null mutation due to rearrangement of *Pou1f1*. Pou1f1 binding sites have also been found in the *GHRHR* (OMIM 139191) and the *Pou1f1* gene itself (97,100), and autoregulation is required to sustain gene expression once the *Pou1f1* protein has reached a critical threshold [101].

The first mutation within *POUIFI* was identified by Tatsumi *et al* (1992) in a child with GH, prolactin and profound TSH deficiency caused by homozygosity for a nonsense mutation within the gene [102]. The majority of mutations identified in *POU1F1* to date are recessive, however in addition a number of heterozygous point mutations have been reported [103]. Of these the amino acid substitution R271W appears to be a "hotspot" for *POU1F1* mutations [104], and has been identified in several unrelated patients of different ethnic backgrounds. When co-transfected with wild-type POU1F1, this mutant protein prevented transcriptional activation by the wild-type protein acting as a dominant negative [104], although this has been recently disputed [105].

The spectrum of hormone deficiency can vary in patients with *POU1F1* mutations; GH and prolactin deficiencies generally present early in life, however TSH deficiency can be highly variable with presentation later in childhood [106-108]. Magnetic resonance imaging demonstrates a small or normal anterior pituitary with a normal posterior pituitary and infundibulum, and no midline abnormalities. Since the first report, several *POU1F1* mutations have been described including both recessive and dominant mutations in over 60 patients originating from 19 different countries, all of which have been associated with a broadly similar phenotype of GH, TSH and prolactin deficiency [109].

Genes implicated in hypothalamic development

ARNT2 (aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2) is a member of the basic-helix-loop-helix-Per-Arnt-Sim (bHLH-PAS) superfamily of transcription factors. This protein forms heterodimers with sensor proteins from the same family that then bind regulatory DNA sequences. *Arnt2*(-/-) null murine embryos die perinatally and exhibit impaired hypothalamic development [110]. Recent studies showed expression of *ARNT2* within the CNS, including the hypothalamus, as well as the renal tract during human embryonic development. A homozygous frameshift *ARNT2* mutation was previously described in six patients from a highly consanguineous pedigree with CPHD (GH, TSH and ACTH deficiencies associated with diabetes insipidus), post-natal microcephaly, fronto-temporal lobe hypoplasia and visual and renal abnormalities, proving lethal in several of the infants. This pedigree highlights the importance of ARNT2, in HP development and post-natal brain growth [111].

Signaling molecules

The Sonic hedgehog (SHH) signaling pathway

GLI2 encodes a transcription factor component of the SHH signaling pathway, and is implicated in the etiology of HPE and other midline neurodevelopmental anomalies [112,113]. Unlike mutated *SHH*, described to specifically cause HPE, mutated *GLI2* is also associated with CH in the absence of midline brain defects, giving rise to the Culler-Jones syndrome [114]. These patients may have loss of function missense or truncation mutations that delete the entire C-terminus, with variable phenotypes ranging from IGHD to complex CPHD, in combination with variable polydactyly, cleft lip/palate, diabetes insipidus, dysmorphic features and an EPP on MRI [115-118]. Phenotypic variability may be marked within pedigrees [119] and incomplete penetrance may also be observed with *GLI2* mutations, whereby a heterozygous mutation with functional consequences in the child is also present in an unaffected parent or a parent with a mild form of the disease respectively. Although several variants have been identified in cohort studies, functional studies have been performed in only a minority. Gene-environment interactions may underlie the variable penetrance associated with *GLI2* mutations [120].

Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) encompasses the presence of a thin or discontinuous pituitary stalk, a hypoplastic AP gland and an EPP on MRI. In rare cases, mutations in *HESX1*, *OTX2, SOX3, LHX4* and *PROKR2* have been described in patients with PSIS [5,6]. More recently, a mutation in *CDON*, a Shh co-receptor and a component of the SHH signaling pathway previously implicated in the etiology of HPE, has been identified in a patient with PSIS with GH, TSH, and ACTH deficiencies, and neonatal hypoglycemia and cholestasis [121]. A recessive variant in a further SHH component, *GPR161*, encoding the orphan G protein-coupled receptor 161, has also been reported in a consanguineous family with PSIS [122]. These data suggest that the Shh signaling pathway is critical for normal HP development.

Wnt signaling pathway

The WNT/β-catenin signaling pathway regulator, *TCF7L1*, has been implicated in the etiology of SOD. Conditional deletion of *Tcf7L1* in mice results in forebrain and eye defects with partially penetrant dwarfism [123]. Heterozygous missense *TCF7L1* variants were subsequently identified in two unrelated SOD patients, one of whom had hypopituitarism [123], implicating Wnt signalling in human HP development.

Slit/Robo signaling

Variably penetrant mutations in the receptor ROBO1, regulating embryonic axon guidance and branching in the nervous system via Slit/Robo signaling during development [124], have been implicated in PSIS patients. Four out of these five patients had ocular anomalies including hypermetropia with strabismus, and ptosis [125]. Additionally, a recent homozygous mutation was reported in a child with syndromic CPHD [126].

Other genes implicated in Congenital Hypopituitarism

Whole exome (WES) or whole genome sequencing (WGS)

Recent studies using WES or WGS have led to the identification of a number of novel genes implicated in the aetiology of Congenital Hypopituitarism. These include the following:

IGSF1

Mutations in Immunoglobulin Superfamily Member 1 (*IGSF1*) have been associated with an X-linked form of central hypothyroidism, often associated with macroorchidism, GH deficiency, and variable prolactin deficiency [127-129]. *Igsf1*-deficient male mice have lower pituitary and serum TSH concentrations, pituitary TRH receptor expression and triiodothyronine concentrations, with an increase in body mass [127]. Interestingly, female carriers of *IGSF1* mutations occasionally manifest mild hypothyroidism [130].

EIF2S3

The Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Subunit 3 (EIF2S3) gene encodes eIF2γ which is the largest subunit (52kDa) of this heterotrimeric GTP-binding protein and contains all 3 consensus GTP-binding domains. The gene is located on the X chromosome. Mutations in this gene have been previously associated with MEHMO syndrome, including mental retardation, epilepsy, hypogonadotrophic hypogonadism, microcephaly and obesity. We recently described a milder phenotype including mild learning difficulties, GH and TSH deficiencies, and glucose dysregulation [131].

MAGEL 2

MAGEL2 is a maternally imprinted gene in the Prader-Willi locus, mutations in which are associated with arthrogryposis and autistic spectrum disorder. We and others have recently described variable hypopituitarism including GHD, other anterior pituitary hormone deficiencies, and Diabetes Insipidus [132] in association with mutations in this gene. *MAGEL2* is a member of the type II MAGE gene family involved in neurogenesis and brain function.

TBC1D32

Recessive mutations in TBC1D32 are associated with polydactyly, Joubert-like findings on MRI, and variable

hypopituitarism with an EPP on MRI. The syndrome that results is a ciliopathy, and includes features of Oro-Facio-Digital syndrome Type IX [133]. It is likely that this phenotype is the result of mislocalisation of GLI2 in cilia.

KCNQ1

KCNQ1, encoding a voltage-gated ion channel Kv7.1 subunit, is known to be associated with cardiac arrhythmia syndromes [134]. However, patients with variably penetrant phenotypes including GH and gonadotrophin deficiencies, maternally inherited gingival fibromatosis, and accompanying mild craniofacial dysmorphic features have recently been reported to harbor missense mutations in this paternally imprinted gene [135]. Studies have revealed transcripts in somatotrophs and gonadotrophs in mice and humans, in embryonic murine hypothalamic GHRH neurons and in the human hypothalamus [135].

FOXA2

De novo heterozygous mutations in *FOXA2* have recently been implicated in the etiology of CPHD and congenital hyperinsulinism (CHI) with other features including craniofacial dysmorphic features, choroidal coloboma and endoderm-derived organ malformations in the liver, lung and gastrointestinal tract [136]. A further case had CH with childhood-onset diabetes, cardiac malformation and anal atresia [137]. These findings confirm those of a previous report describing a 277 kb heterozygous deletion on chromosome 20, incorporating *FOXA2*, in a family with CH, situs inversus, polysplenia, dysmorphic features, cardiovascular defects and biliary atresia [138].

Conclusions

Several transcription factors and signalling molecules are critical for cell differentiation and proliferation in the pituitary gland at a very early stage of gestation. The mouse has served as an excellent model for understanding the genetic basis of congenital hypopituitarism in humans, although the correlation between mouse and human disease phenotypes is variable. This candidate gene approach, based on mouse studies, had led to the identification of several human mutations that disrupt hypothalamo-pituitary development resulting in specific patterns of hormone dysfunction.

Establishing the genotype can aid in the management of individual patients with hypopituitarism. For example, a patient with an identified *PROP1* mutation exhibiting an enlarged anterior pituitary may be at risk of visual impairment due to anterior pituitary hyperplasia; however, a number of reports in individuals with *PROP1* mutations have shown the enlarged anterior pituitary to undergo spontaneous involution. Careful monitoring of the anterior pituitary in such cases may prevent the patient undergoing further invasive procedures. Additionally, identification of a mutation within *POU1F1* predicts that cortisol and gonadotrophin secretion will remain normal in the patient. Identification of the genotype can also aid in genetic counselling and early diagnosis, particularly in autosomal dominant *POU1F1* mutations.

However, no genetic aetiology has been established to date in most patients with hypopituitarism. Given that a number of these patients may represent familial cases, it is clear that many genes implicated in hypopituitarism remain to be identified. It is highly likely that next generation sequencing will reveal a number of novel genes and pathways implicated in pituitary development.

Conflicts of interests

The author declares no conflict of interests in relation to this article.

References

1. Takuma N, Sheng HZ, Furuta Y, et al. Formation of Rathke's pouch requires dual induction from the diencephalon. Development. 1998; 125: 4835-4840.

2. Dasen JS, Rosenfeld MG. Signaling mechanisms in pituitary morphogenesis and cell fate determination. Curr Opin Cell Biol. 1999; 11: 669-677.

3. Dasen JS, Rosenfeld, MG. Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. Annu Rev Neurosci. 2001; 24: 327-355.

4. Rizzoti K, Lovell-Badge R. Early development of the pituitary gland: induction and shaping of Rathke's pouch. Rev Endocr Metab Disord. 2005; 6: 161-172.

5. Fang Q, et al. Genetics of Combined Pituitary Hormone Deficiency: Roadmap into the Genome Era. Endocr Rev. 2016; 37: 636-675. . doi: https://doi.org/10.1210/er.2016-1101.

6. Gregory LC, Dattani MT. The Molecular Basis of Congenital Hypopituitarism and Related Disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(6):dgz184. . doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgz184.

7. De Morsier G. [Studies in cranio-encephalic dysraphia. I. Agenesia of the olfactory lobe (lateral telencephaloschisis) and of the callous and anterior commissures (median telencephaloschisis); olfacto-genital dysplasia.]. Schweiz. Arch Neurol Psychiatr. 1954; 74: 309-361.

8. Reeves DL. Congenital absence of the septum pellucidum. Bull Johns Hopkins Hosp. 1941; 69: 61-71.

9. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. Lancet. 1970; 1: 893-894.

10. Arslanian SA, Rothfus WE, Foley Jr TP, Becker DJ. Hormonal, metabolic, and neuroradiologic abnormalities associated with septo-optic dysplasia. Acta Endocrinol (Copenh). 1984; 107: 282-288.

11. Stanhope R, Preece MA, Brook CG. Hypoplastic optic nerves and pituitary dysfunction. A spectrum of anatomical and endocrine abnormalities. Arch Dis Child. 1984; 59: 111-114.

12. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. Nature Genetics. 1998; 19: 125-133.

13. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, et al. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. Hum Mol Genet 2001; 10: 39-45.

14. Sobrier ML, Netchine I, Heinrichs C, et al. Alu-element insertion in the homeodomain of HESX1 and aplasia of the anterior pituitary. Hum Mutat. 2005; 25: 503.

15. McNay DE, Turton JP, Kelberman D, et al. HESX1 Mutations Are an Uncommon Cause of Septooptic Dysplasia and Hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 691-697.

16. Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. J Pediatr. 2006; 148: 85-88.

17. Tornqvist K, Ericsson A, Kallen B. Optic nerve hypoplasia: Risk factors and epidemiology. Acta Ophthalmol Scand. 2002; 80: 300-304.

18. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011;25(1):115-24.

19. Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, et al. OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(1):314-9.

20. Matsuo I, Kuratani S, Kimura C, Takeda N, Aizawa S. Mouse Otx2 functions in the formation and patterning of rostral head. Genes & development. 1995;9(21):2646-58.

21. Gorbenko Del Blanco D, Romero CJ, Diaczok D, de Graaff LC, Radovick S, Hokken-Koelega AC. A novel OTX2 mutation in a patient with combined pituitary hormone deficiency, pituitary malformation, and an underdeveloped left optic nerve. European journal of endocrinology. 2012;167(3):441-52.

22. Ragge NK, Brown AG, Poloschek CM, et al. Heterozygous mutations of OTX2 cause severe ocular malformations. American journal of human genetics. 2005;76(6):1008-22.

23. Wyatt A, Bakrania P, Bunyan DJ, et al. Novel heterozygous OTX2 mutations and whole gene deletions in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. Human mutation. 2008;29(11):E278-83.

24. Mathers PH, Grinberg A, Mahon KA, Jamrich M. The Rx homeobox gene is essential for vertebrate eye development. Nature. 1997;387(6633):603-7.

25. Voronina VA, Kozhemyakina EA, O'Kernick CM, et al. Mutations in the human RAX homeobox gene in a patient with anophthalmia and sclerocornea. Human molecular genetics. 2004;13(3):315-22.

26. Abouzeid H, Youssef MA, Bayoumi N, et al. RAX and anophthalmia in humans: evidence of brain anomalies. Molecular vision. 2012;18:1449-56.

27. Chassaing N, Causse A, Vigouroux A, et al. Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia/microphthalmia. Clin Genet. 2014;86(4):326-34.

28. Huang XF, Huang ZQ, Lin D, et al. Unraveling the genetic cause of a consanguineous family with unilateral coloboma and retinoschisis: expanding the phenotypic variability of RAX mutations. Scientific reports. 2017;7(1):9064.

29. Brachet C, Kozhemyakina EA, Boros E, et al. Truncating RAX Mutations: Anophthalmia, Hypopituitarism, Diabetes Insipidus, and Cleft Palate in Mice and Men. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(7):2925-30.

30. Laumonnier F, Ronce N, Hamel BCJ, et al. Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. American Journal of Human Genetics. 2002; 71: 1450-1455.

31. Stevanovic M, Lovellbadge R, Collignon J, Goodfellow PN. Sox3 Is An X-Linked Gene-Related to Sry. Human Molecular Genetics. 1993; 2: 2013-2018.

32. Pevny LH, Lovell-Badge R. Sox genes find their feet. Curr. Opin. Genet. Dev. 1997; 7: 338-344.

33. Kamachi Y, Uchikawa M, Collignon J, Lovell-Badge R, Kondoh H. Involvement of Sox1, 2 and 3 in the

early and subsequent molecular events of lens induction. Development. 1998; 125: 2521-2532.

34. Pevny L, Placzek M. SOX genes and neural progenitor identity. Current Opinion in Neurobiology. 2005; 15: 7-13.

35. Rizzoti K, Brunelli S, Carmignac D, Thomas PQ, Robinson IC, Lovell-Badge R. SOX3 is required during the formation of the hypothalamo-pituitary axis. Nature Genetics. 2004; 36: 247-255.

36. Weiss J, Meeks JJ, Hurley L, Raverot G, Frassetto A, Jameson JL. Sox3 is required for gonadal function, but not sex determination, in males and females. Mol Cell Biol. 2003; 23: 8084-8091.

37. Hamel BC, Smits AP, Otten BJ, van Den HB, Ropers HH, Mariman EC. Familial X-linked mental retardation and isolated growth hormone deficiency: clinical and molecular findings. Am J Med Genet. 1996; 64: 35-41.

38. Lagerstrom-Fermer M, Sundvall M, Johnsen E, et al. X-linked recessive panhypopituitarism associated with a regional duplication in Xq25-q26. Am J Hum Genet. 1997; 60: 910-916.

39. Hol FA, Schepens MT, van Beersum SE, et al. Identification and characterization of an Xq26-q27 duplication in a family with spina bifida and panhypopituitarism suggests the involvement of two distinct genes. Genomics. 2000; 69: 174-181.

40. Solomon NM, Nouri S, Warne GL, Lagerstrom-Fermer M, Forrest SM, Thomas PQ. Increased gene dosage at Xq26-q27 is associated with X-linked hypopituitarism. Genomics. 2002; 79: 553-559.

41. Woods KS, Cundall M, Turton J, et al. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. American Journal of Human Genetics. 2005; 76: 833-849.

42. Albrecht AN, Kornak U, Boddrich A. A molecular pathogenesis for transcription factor associated polyalanine tract expansions. Hum Mol Genet. 2004; 13: 2351-2359.

43. Wood HB, Episkopou V. Comparative expression of the mouse Sox1, Sox2 and Sox3 genes from pregastrulation to early somite stages. Mech Dev. 1999; 86: 197-201.

44. Williamson KA, Hever AM, Rainger J, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. Hum. Mol Genet. 2006; 15: 1413-1422.

45. Avilion AA, Nicolis SK, Pevny LH, Perez L, Vivian N, Lovell-Badge R. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. Genes & Development. 2003; 17: 126-140.

46. Taranova OV, Magness ST, Fagan BM, et al. SOX2 is a dose-dependent regulator of retinal neural progenitor competence. Genes Dev. 2006; 20: 1187-1202.

47. Andoniadou CL, Matsushima D, Mousavy Gharavy SN, et al. Sox2( ) stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential. Cell stem cell. 2013;13(4):433-45.

48. Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A, et al. Mutations withinSox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. J. Clin. Invest. 2006; 116: 2442-2455.

49. Fantes J, Ragge NK, Lynch SA, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. Nature Genetics. 2003; 33: 461-463.

50. Ragge NK, Lorenz B, Schneider A, et al. (2005) SOX2 anophthalmia syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A. 2005; 135A: 1-7.

51. Hagstrom SA, Pauer GJT, Reid J, et al. SOX2 mutation causes anophthalmia, hearing loss, and brain anomalies. American Journal of Medical Genetics Part A. 2005; 138A: 95-98.

52. Zenteno JC, Gascon-Guzman G, Tovilla-Canales JL. Bilateral anophthalmia and brain malformations caused by a 20-bp deletion in the SOX2 gene. Clinical Genetics. 2005; 68: 564-566.

53. Sato N, Kamachi Y, Kondoh H, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in an adult female with a heterozygous hypomorphic mutation of SOX2. Eur J Endocrinol. 2007; 156: 167-171.

54. Chassaing N, Gilbert-Dussardier B, Nicot F, et al. Germinal mosaicism and familial recurrence of a SOX2 mutation with highly variable phenotypic expression extending from AEG syndrome to absence of ocular involvement. Am J Med Genet A. 2007; 143: 289-291.

55. Bakrania P, Robinson DO, Bunyan DJ, et al. SOX2 anophthalmia syndrome: twelve new cases demonstrating broader phenotype and high frequency of large gene deletions. Br J Ophthalmol. 2007; 91:1471-1476

56. Guichet A, Triau S, Lepinard C, et al. Prenatal diagnosis of primary anophthalmia with a 3q27 interstitial deletion involving SOX2. Prenat Diagn. 2004; 24: 828-832.

57. Faivre L, Williamson KA, Faber V, et al. Recurrence of SOX2 anophthalmia syndrome wit57gonosomal mosaicism in a phenotypically normal mother. Am J Med Genet A. 2006; 140: 636-639.

58. Kelberman D, de Castro SC, Huang S, et al. SOX2 plays a critical role in the pituitary, forebrain and eye during human embryonic development. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(5): 1865-1873.

59. Bach I, Rhodes SJ, Pearse RV, et al. P-Lim, a LIM homeodomain factor, is expressed during pituitary organ and cell commitment and synergizes with Pit-1. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995; 92: 2720-2724.

60. Schmitt S, Biason-Lauber A, Betts D, Schoenle EJ. Genomic structure, chromosomal localization, and expression pattern of the human LIM-Homeobox3 (LHX 3) gene. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2000; 274: 49-56.

61. Zhadanov AB, Bertuzzi S, Taira M, Dawid IB, Westphal H. Expression Pattern of the Murine Lim Class Homeobox Gene Lhx3 in Subsets of Neural and Neuroendocrine Tissues. Developmental Dynamics. 1995; 202: 354-364.

62. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B, et al. Specification of pituitary cell lineages by the LIM homeobox gene Lhx3. Science. 1996; 272: 1004-1007.

63. Sheng HZ, Moriyama K, Yamashita T, et al. Pituitary organogenesis controlled by LIM-homeobox genes. Developmental Biology. 1997; 186: B 132.

64. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. Nature Genetics. 2000; 25: 182-186.

65. Sloop KW, Parker GE, Hanna KR, Wright HA, Rhodes SJ. LHX3 transcription factor mutations associated with combined pituitary hormone deficiency impair the activation of pituitary target genes. Gene. 2001; 265: 61-69.

66. Bhangoo AP, Hunter CS, Savage JJ, et al. A Novel LHX3 Mutation Presenting as Combined Pituitary Hormonal Deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 747-753.

67. Sobrier ML, Attie-Bitach T, Netchine I, Encha-Razavi F, Vekemans M, Amselem S. Pathophysiology of syndromic combined pituitary hormone deficiency due to a LHX3 defect in light of LHX3 and LHX4 expression during early human development. Gene Expression Patterns. 2004; 5: 279-284.

68. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, et al. Four Novel Mutations of the LHX3 Gene Cause Combined Pituitary Hormone Deficiencies With or Without Limited Neck Rotation. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1909-1919.

69. Sheng HZ, Moriyama K, Yamashita T, et al. Multistep control of pituitary organogenesis. Science. 1997; 278: 1809-1812.

70. Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. American Journal of Human Genetics. 2001; 69: 961-968.

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

72. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. Nature. 1996; 384: 327-333.

73. Gage PJ, Roller ML, Saunders TL, Scarlett LM, Camper SA. Anterior pituitary cells defective in the cell-autonomous factor, df, undergo cell lineage specification but not expansion. Development. 1996; 122: 151-160.

74. Tang K, Bartke A, Gardiner CS, Wagner TE, Yun JS. Gonadotropin secretion, synthesis, and gene expression in human growth hormone transgenic mice and in Ames dwarf mice. Endocrinology. 1993; 132: 2518-2524.

75. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet. 1998; 18: 147-149.

76. Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A, et al. "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 1645-1650.

77. Cogan JD, Wu W, Phillips III JA, et al. The PROP1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 3346-3349.

78. Turton JPG, Mehta A, Raza J, et al. Mutations within the transcription factor PROP1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). Clinical Endocrinology. 2005; 63: 10-18.

79. Duquesnoy P, Roy A, Dastot F, et al. Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. FEBS Lett. 1998; 437: 216-220.

80. Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, et al. A Familial Form of Congenital Hypopituitarism Due to a PROP1 Mutation in a Large Kindred: Phenotypic and in Vitro Functional Studies. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 5779-5786.

81. Osorio MG, Kopp P, Marui S, Latronico AC, Mendonca BB, Arnhold IJ. Combined pituitary hormone deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP-1. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 2779-2785.

82. Lebl J, Vosahlo J, Pfaeffle RW, et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with PROP1 gene defects. Eur J Endocrinol. 2005; 153: 389-396.

83. Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S, et al. An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP1 gene mutant truncated in the transactivation domain. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 4880-4887.

84. Arroyo A, Pernasetti F, Vasilyev VV, Amato P, Yen SS, Mellon PL. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57: 283-291.

85. Fluck C, Deladoey J, Rutishauser K, Eble A, Marti U, Wu W, Mullis PE. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg-->Cys at codon 120 (R120C). J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 3727-3734.

86. Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, et al. PROP1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 4529-4535.

87. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC, Estefan V, Lo LS, Arnhold IJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 942-945.

88. Asteria C, Oliveira JH, Abucham J, Beck-Peccoz P. Central hypocortisolism as part of combined pituitary hormone deficiency due to mutations of PROP-1 gene. Eur J Endocrinol. 2000; 143: 347-352.

89. Pernasetti F, Toledo SP, Vasilyev VV, et al. Impaired adrenocorticotropin-adrenal axis in combined pituitary hormone deficiency caused by a two-base pair deletion (301-302delAG) in the prophet of Pit-1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 390-397.

90. Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O, Monig H, Pfaffle RW, Sippell WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP1 mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 4353-4357.

91. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, et al. PROP1 Mutations Cause Progressive Deterioration of Anterior Pituitary Function including Adrenal Insufficiency: A Longitudinal Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 5256-5265.

92. Agarwal G, Bhatia V, Cook S, Thomas PQ. Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel PROP1 deletion. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 4556-4561.

93. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, et al. MR imaging of the pituitary gland in children and young adults with congenital combined pituitary hormone deficiency associated with PROP1 mutations. AJR Am J Roentgenol. 2000; 174: 555-559.

94. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2200-2206.

95. Parks JS, Brown MR, Baumbach L, et al. Natural history and molecular mechanisms of hypopituitaryism with large sella turca. Am Endocrine Soc Meet, New Orleans, 1998, abstr P3-409, p 470.

96. Bodner M, Castrillo JL, Theill LE, Deerinck T, Ellisman M, Karin M. The pituitary-specific transcription factor GHF-1 is a homeobox-containing protein. Cell. 1988; 55: 505-518.

97. Andersen B, Rosenfeld MG. POU domain factors in the neuroendocrine system: lessons from developmental biology provide insights into human disease. Endocr Rev. 2001; 22: 2-35.

98. Rhodes SJ, DiMattia GE, Rosenfeld MG. Transcriptional mechanisms in anterior pituitary cell differentiation. Curr Opin Genet Dev. 1994; 4: 709-717.

99. Li S, Crenshaw III EB, Rawson EJ, Simmons DM, Swanson LW, Rosenfeld MG. Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1. Nature. 1990; 347: 528-533.

100. Andersen B, Rosenfeld MG. Pit-1 determines cell types during development of the anterior pituitary gland. A model for transcriptional regulation of cell phenotypes in mammalian organogenesis. J Biol Chem. 1994; 269: 29335-29338.

101. Rhodes SJ, Chen R, DiMattia GE, et al. A tissue-specific enhancer confers Pit-1-dependent morphogen inducibility and autoregulation on the pit-1 gene. Genes Dev. 1993; 7: 913-932.

102. Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. Nat Genet. 1992; 1: 56-58.

103. Cohen LE, Wondisford FE, Salvatoni A, et al. A "hot spot" in the Pit-1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency: clinical and molecular correlates. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80: 679-684.

104. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. Science. 1992; 257: 1115-1118.

105. Kishimoto M, Okimura Y, Fumoto M, et al. The R271W mutant form of Pit-1 does not act as a dominant inhibitor of Pit-1 action to activate the promoters of GH and prolactin genes. Eur J Endocrinol. 2003; 148: 619-625.

106. Pfaffle RW, DiMattia GE, Parks JS, et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. Science. 1992; 257: 1118-1121.

107. Pfaffle RW, Martinez R, Kim C, et al. GH and TSH deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1997; 105 Suppl 4: 1-5.

108. Turton JPG, Reynaud R, Mehta A, et al. Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005; 90: 4762-4770.

109. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocrine Reviews. 2002; 23: 431-442.

110. Keith B, Adelman DM, Simon MC. Targeted mutation of the murine arylhydrocarbon receptor nuclear translocator 2 (Arnt2) gene reveals partial redundancy with Arnt. PNAS. 2001;98(12):6692-7.

111. Webb EA, AlMutair A, Kelberman D, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. Brain: a journal of neurology. 2013;136(Pt 10):3096-105.

112. Roessler E, Du YZ, Mullor JL, et al. Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. PNAS. 2003;100(23):13424-9.

113. Roessler E, Ermilov AN, Grange DK, et al. A previously unidentified amino-terminal domain regulates transcriptional activity of wild-type and disease-associated human GLI2. Human molecular genetics. 2005;14(15):2181-8.

114. Gregory LC, Gaston-Massuet C, Andoniadou CL, et al. The role of the sonic hedgehog signalling pathway in patients with midline defects and congenital hypopituitarism. Clinical endocrinology. 2015;82(5):728-38.

115. Franca MM, Jorge AA, Carvalho LR, et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):E384-91.

116. Franca MM, Jorge AA, Carvalho LR, et al. Relatively high frequency of non-synonymous GLI2 variants in patients with congenital hypopituitarism without holoprosencephaly. Clinical endocrinology. 2013;78(4):551-7.

117. Bear KA, Solomon BD, Antonini S, et al. Pathogenic mutations in GLI2 cause a specific phenotype that is distinct from holoprosencephaly. Journal of medical genetics. 2014;51(6):413-8.

118. Arnhold IJ, Franca MM, Carvalho LR, Mendonca BB, Jorge AA. Role of GLI2 in hypopituitarism phenotype. Journal of molecular endocrinology. 2015;54(3):R141-50.

119. Kremer Hovinga ICL, Giltay JC, van der Crabben SN, Steyls A, van der Kamp HJ, Paulussen ADC. Extreme phenotypic variability of a novel GLI2 mutation in a large family with panhypopituitarism and polydactyly: clinical implications. Clinical endocrinology. 2018;89(3):378-80.

120. Heyne GW, Everson JL, Ansen-Wilson LJ, et al. Gli2 gene-environment interactions contribute to the etiological complexity of holoprosencephaly: evidence from a mouse model. Disease models & mechanisms. 2016;9(11):1307-15.

121. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H, McElreavey K, Brauner R. A Nonsense Mutation in the Hedgehog Receptor CDON Associated With Pituitary Stalk Interruption Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):12-5.

122. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):E140-7.

123. Gaston-Massuet C, McCabe MJ, Scagliotti V, et al. Transcription factor 7-like 1 is involved in hypothalamo-pituitary axis development in mice and humans. PNAS. 2016;113(5):E548-57.

124. Blockus H, Chedotal A. The multifaceted roles of Slits and Robos in cortical circuits: from proliferation to axon guidance and neurological diseases. Current opinion in neurobiology. 2014;27:82-8.

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

126. Dateki S, Watanabe S, Mishima H, et al. A homozygous splice site ROBO1 mutation in a patient with a novel syndrome with combined pituitary hormone deficiency. J Hum Genet. 2019;64(4):341-6.

127. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. Nature genetics. 2012;44(12):1375-81.

128. Tenenbaum-Rakover Y, Turgeon MO, London S, et al. Familial Central Hypothyroidism Caused by a Novel IGSF1 Gene Mutation. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(12):1693-700.

129. Hughes JN, Aubert M, Heatlie J, et al. Identification of an IGSF1-specific deletion in a five-generation pedigree with X-linked Central Hypothyroidism without macroorchidism. Clinical endocrinology. 2016;85(4):609-15.

130. Joustra SD, Schoenmakers N, Persani L, et al. The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4942-52.

131. Gregory LC, Ferreira CB, Young-Baird SK, et al. Impaired EIF2S3 function associated with a novel phenotype of X-linked hypopituitarism with glucose dysregulation. EBioMedicine. 2019.

132. Gregory LC, Shah P, Sanner JRF, et al. Mutations in MAGEL2 and L1CAM Are Associated With Congenital Hypopituitarism and Arthrogryposis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(12):5737-5750. . doi: https://doi.org/10.1210/jc.2019-00631.

133. Hietamäki J, Gregory LC, Ayoub S, et al. Loss-of-Function Variants in TBC1D32 Underlie Syndromic Hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(6):1748-58. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa078.

134. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. Nature genetics. 1996;12(1):17-23.

135. Tommiska J, Kansakoski J, Skibsbye L, et al. Two missense mutations in KCNQ1 cause pituitary hormone deficiency and maternally inherited gingival fibromatosis. Nature communications. 2017;8(1):1289.

136. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, et al. Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial and Endoderm-derived organ abnormalities. Human molecular genetics. 2017;26(22):4315-26.

137. Stekelenburg C, Gerster K, Blouin JL, et al. Exome sequencing identifies a de novo FOXA2 variant in a patient with syndromic diabetes. Pediatric diabetes. 2019;20(3):366-9.

138. Tsai EA, Grochowski CM, Falsey AM, et al. Heterozygous deletion of FOXA2 segregates with disease in a family with heterotaxy, panhypopituitarism, and biliary atresia. Human mutation. 2015;36(6):631-7.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.597

AVANCES EN CRECIMIENTO

Controversias en el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en la adolescencia

Controversies in the diagnosis and treatment of GH deficiency in adolescence

Fernando Cassorla

Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Programa Endocrinología Pediátrica, Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Santiago (Chile)

Introducción

El crecimiento acelerado o estirón puberal está causado por los efectos combinados de GH e IGF-1, actuando en conjunto con los esteroides sexuales. Durante la pubertad, concentraciones crecientes de gonadotropinas estimulan la secreción de andrógenos y estrógenos por las gónadas, los que estimulan la secreción de GH por la glándula pituitaria, en parte debido a la conversión de andrógenos a estrógenos por la aromatasa. Sin embargo, se ha documentado que las concentraciones basales de GH van aumentando durante las etapas finales de la niñez, especialmente en las niñas, que además aumentan su velocidad de crecimiento poco antes de iniciar su pubertad [1]. Este incremento en los niveles de GH parece estar relacionado con el aumento en las concentraciones de estradiol, que se observa poco antes del inicio de la pubertad en las niñas [2]. Es importante destacar que el estirón puberal ocurre más precozmente en las niñas, cuando las concentraciones de estradiol son relativamente bajas, mientras que este proceso ocurre más tardíamente en los varones, cuando las concentraciones de andrógenos son relativamente altas.

Nuestro grupo ha estudiado los efectos de diferentes concentraciones de esteroides sexuales sobre la vía de señalización intracelular para GH, y ha documentado que la transmisión de señal en esta vía se amplifica en presencia de concentraciones más bien bajas de estradiol y concentraciones más bien altas de testosterona [3] (Figura 1). Estos estudios demostraron que la vía GH/JAK2/STAT5 en células HEPG2 es modulada por concentraciones finamente reguladas de andrógenos y estrógenos. Es decir los esteroides sexuales no sólo estimulan la secreción de GH por la glándula pituitaria, sino que también parecen amplificar la vía de señalización intracelular para GH, efecto que depende de su concentración en el medio. Este proceso ocurre durante la pubertad, período que está caracterizado por un significativo aumento en la velocidad de crecimiento.

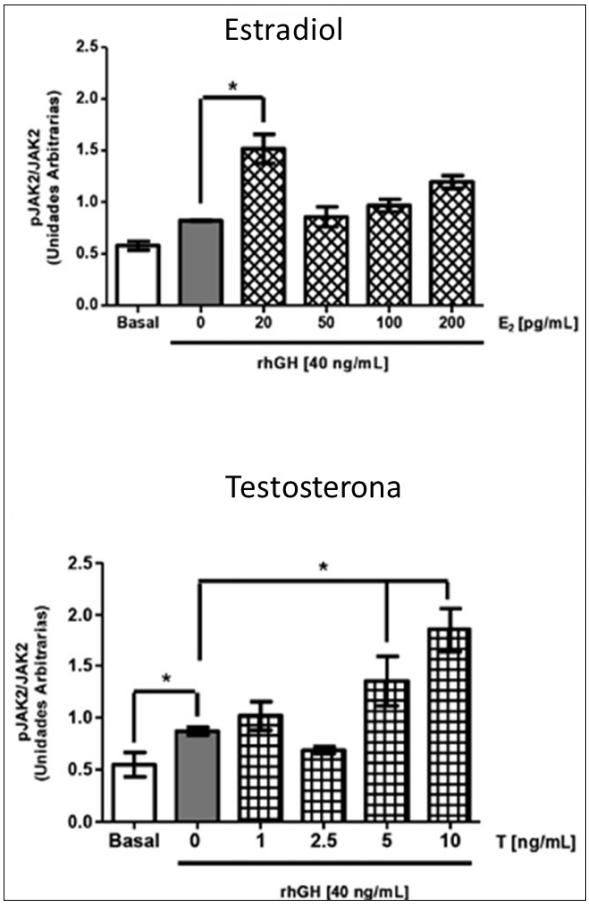


Figura 1. Efecto de la preincubación con estradiol o testosterona y hormona de crecimiento sobre la vía transduccional de GH [3].

El aumento en los niveles circulantes de GH y la amplificación de la señal intracelular para GH tiene como resultado estimular la producción de IGF-1 en diversos tejidos del organismo, los que alcanzan concentraciones máximas durante la pubertad, fenómeno que se observa algo más precozmente en las niñas que en los varones. Además, existe un aumento de menor magnitud en los niveles circulantes de IGFBP-3 durante esta etapa de la vida, modificando la relación molar entre IGF-1 e IGFBP-3 y la relación entre la fracción libre y conjugada de IGF-1 [4]. El resultado final de este proceso es que aumenta la fracción libre de IGF-1 durante la pubertad, lo que estimula el crecimiento. Por lo tanto, todas estas hormonas actúan en forma muy coordinada, desempeñando un rol finamente regulado, que tiene por objeto aumentar la velocidad de crecimiento durante la pubertad.

Diagnóstico del déficit de GH durante la adolescencia

La secreción de GH por la glándula pituitaria no exhibe un patrón bimodal que discrimine claramente a los niños con talla baja que exhiben un eje somatotrófico normal, de aquellos con deficiencia de GH. En efecto, existe un patrón continuo en los niveles circulantes de GH entre estos grupos de pacientes, lo que dificulta la tarea de definir puntos de corte para establecer el diagnóstico de deficiencia de GH [5]. Debido a que la secreción de GH por la glándula pituitaria es pulsátil, las concentraciones basales de esta hormona no permiten confirmar el diagnóstico de déficit de GH, excepto durante el período neonatal. Por este motivo, se utilizan una variedad de pruebas de estímulo para medir esta hormona, pero no existe ninguna prueba que constituya un "patrón de oro" para confirmar con certeza este diagnóstico.

Por otro lado, las pruebas de estímulo adolecen de problemas de variabilidad y reproducibilidad aún en el mismo paciente, así como de homologación dependiendo de las técnicas usadas para medir la GH, lo que puede hacer más difícil la interpretación de sus resultados [6]. Para complicar aún más esta situación, recientemente se han descrito una serie de alteraciones sutiles en la función del eje somatotrófico y de la placa de crecimiento epifisiaria, que deben ser investigadas con acuciosidad en ciertos pacientes con talla baja, ya que pueden responder muy bien al tratamiento con GH, lo que dificulta su diagnóstico [7-11].

Los problemas que enfrentamos para establecer este diagnóstico se acentúan durante la pubertad, ya que como mencionamos los esteroides sexuales, especialmente los estrógenos, estimulan la secreción de GH por la glándula pituitaria. Esto significa que las concentraciones circulantes de GH no son comparables entre las etapas iniciales y las etapas tardías de la pubertad en niños normales. Por este motivo, algunos investigadores han sugerido que los puntos de corte para establecer el diagnóstico del déficit de GH debieran ser distintos dependiendo de la etapa de desarrollo puberal del paciente [12]. Otros han propuesto que se deben administrar esteroides sexuales exógenos ("priming") con el objeto de intentar homologar en forma transitoria el medio hormonal interno del paciente prepuberal, a un paciente con desarrollo puberal intermedio. Sin embargo, persiste el problema de establecer puntos de corte que sean universalmente aceptados para confirmar el diagnóstico de un déficit de GH. Como consecuencia, los puntos de corte que se han propuesto son relativamente arbitrarios y son variables dependiendo de la técnica utilizada para medir esta hormona.

Para complicar aún más esta situación, se ha documentado que el estado nutricional del paciente tiene un efecto sobre la secreción de GH por la glándula pituitaria. Existe evidencia que los pacientes con obesidad, pero aún aquellos sólo con sobrepeso, exhiben una menor respuesta a las pruebas de estímulo con GH [13]. Por lo tanto, un adolescente con retraso puberal y sobrepeso tiene altas posibilidades de exhibir una pobre respuesta a las pruebas de estímulo para GH y ser considerado como candidato al tratamiento con esta hormona. La literatura ofrece numerosos ejemplos de pacientes que han sido catalogados como portadores de un déficit de GH durante la etapa peripuberal, pero que posteriormente exhiben una función somatotrófica normal, a medida que avanza su desarrollo puberal [14].

En base a los antecedentes previamente descritos, se ha propuesto el uso de otros marcadores hormonales para establecer el diagnóstico del déficit de GH. Los factores de crecimiento insulino-símiles representan un importante aporte en este sentido, pero tampoco constituyen un "patrón de oro" para establecer este diagnóstico. Los niveles de IGF-1 van aumentando durante la pubertad, por lo que los valores observados en un paciente con talla baja deben ser comparados con aquellos observados en una población normal con el mismo desarrollo puberal [15]. Además, es muy importante considerar la metodología utilizada para medir esta hormona, ya que los valores pueden ser distintos dependiendo de la técnica utilizada [16]. Por otro lado, cabe mencionar que se pueden observar concentraciones reducidas de IGF-1 en una variedad de otras situaciones clínicas como la subnutrición, el hipotiroidismo, las enfermedades hepáticas y la diabetes, por lo que los niveles circulantes de esta hormona se deben interpretar con mucha cautela en los pacientes con patología subyacente. También es importante mencionar que la IGFBP-3 es menos dependiente del estado nutricional del paciente, pero este marcador hormonal tiene menor sensibilidad para establecer el diagnóstico del déficit de GH.

Cabe destacar que en los pacientes con un déficit confirmado de GH puede ser útil realizar un estudio de

neuroimágenes, que puede documentar la presencia de una alteración en el sistema nervioso central. Esta situación se puede observar con mayor frecuencia en los pacientes que exhiben una deficiencia combinada de varias hormonas pituitarias, en cuyo caso puede ser útil realizar también un estudio genético-molecular para investigar la presencia de mutaciones en algún factor de transcripción pituitario. Sin embargo, estos estudios se pueden considerar como de "tercera línea" y pueden tener utilidad para pacientes con un déficit severo de GH, que ha sido confirmado a través de los estudios hormonales previamente descritos.

Tratamiento para el déficit de GH durante la adolescencia

Considerando la fina sintonía de una serie de hormonas que estimulan el crecimiento durante la pubertad, no debiera sorprender que los pacientes con déficit de GH que son tratados con esta hormona pueden exhibir un crecimiento puberal de menor magnitud que los adolescentes normales. Este efecto puede estar relacionado con el uso de dosis insuficientes de GH durante este período, o con una pobre adherencia al tratamiento. El tema de la adherencia al tratamiento con GH durante la pubertad es particularmente relevante, ya que en esta etapa de la vida puede ser difícil cumplir rigurosamente con el plan terapéutico recomendado. Existe evidencia que la adherencia al tratamiento con GH puede ser pobre, particularmente durante la pubertad, cuando es más necesario [17,18]. En estos casos, el uso de dispositivos automáticos que van registrando la administración diaria de la hormona puede ser de cierta utilidad para mejorar la adherencia. Por otro lado, el desarrollo de formulaciones de GH de larga duración que sólo requieren ser administradas una vez a la semana, podrían ser útiles para mejorar la adherencia al tratamiento [19,20].

Además, en pacientes puberales con déficit combinado de GH y gonadotropinas, se deben utilizar dosis crecientes de esteroides sexuales, con el objeto de intentar reproducir lo más fielmente posible la sinergia que existe entre estas hormonas y la GH durante la pubertad [21]. La administración exógena de esteroides sexuales requiere el uso de formulaciones que no siempre permiten mantener niveles muy estables de estas hormonas. Por lo tanto, existe el riesgo de administrar dosis relativamente insuficientes o excesivas de andrógenos para los niños, o estrógenos para las niñas, lo que puede ocasionar un pobre crecimiento puberal y una menor talla final.

Por otro lado, como se indicó previamente, existe evidencia que los niveles circulantes de GH van aumentando durante la pubertad normal, por lo que se ha propuesto el uso de dosis de GH mayores a las utilizadas durante la niñez (corregidas por peso o superficie corporal). Este concepto ha sido investigado por algunos investigadores, que han comparado la velocidad de crecimiento de pacientes tratados con dosis habituales de GH con aquellos tratados con dosis más altas, con el objeto de intentar reproducir la fisiología del eje somatotrófico durante la pubertad. Uno de estos estudios demostró que el uso de dosis relativamente altas de GH durante la pubertad (0,7 comparado con 0,3 mg/kg/semana) induce una mejor velocidad de crecimiento y no produce un avance desproporcionado de la maduración ósea [22]. Estos investigadores han sugerido que esta alternativa terapéutica podría mejorar la talla final de pacientes tratados con GH durante la pubertad. Sin embargo, esta estrategia implica un significativo mayor costo para el sistema de salud y podría estar asociado con efectos laterales que no están totalmente establecidos hasta ahora.

Una segunda alternativa está basada en prolongar el período de crecimiento puberal, utilizando algún agente para retardar la maduración ósea en pacientes puberales con talla baja. Diversos investigadores han explorado el uso de análogos de GnRH en conjunto con GH para conseguir este objetivo [23]. Nosotros realizamos un estudio prospectivo y aleatorio de 21 pacientes puberales con deficiencia clásica de GH, que fueron tratados únicamente con GH o en combinación con un análogo de GnRH [24]. La edad cronológica de estos pacientes era de 14,2 + 1,6 años y la edad ósea de 11,1 + 1,5 años al comienzo del protocolo y todos fueron tratados con GH a una dosis de 0,1 U/kg/día hasta completar su fusión epifisaria. La mitad de estos pacientes fueron tratados además con análogo de GnRH durante un período fijo de 3 años. Los resultados de nuestro estudio indicaron que la estatura final fue de -1,3 + 0,5 SDS en los pacientes tratados con la combinación de GH y análogo, comparado con -2,7 + 0,3 SDS en los pacientes tratados únicamente con GH (Figura 2). Sin embargo, cabe mencionar que esta alternativa terapéutica es invasiva y tiene un alto cos-

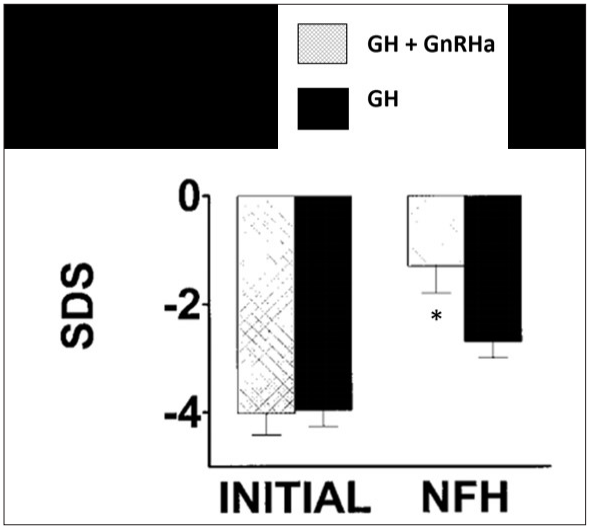


Figura 2. Estatura inicial y final después del tratamiento con GH y análogo de GnRH en pacientes prepuberales con déficit de GH [24].

to, por lo sólo se debe considerar en aquellos pacientes que exhiben un muy pobre pronóstico de talla.

Una variación de esta estrategia consiste en utilizar un inhibidor de la aromatasa con el objeto de retardar la maduración ósea y prolongar el período de crecimiento durante la pubertad. Existe clara evidencia que los pacientes con mutaciones inactivantes de esta enzima exhiben una talla alta asociada a un significativo retraso de su maduración ósea [25]. Por este motivo, se ha planteado que el uso de inhibidores de la aromatasa podría aumentar la talla final de pacientes puberales que son tratados con GH. Sin embargo, esta alternativa no debe ser considerada en las niñas, ya que estos inhibidores afectan la función ovárica y la producción de estrógenos, lo que limita su uso en el sexo femenino. Por otro lado, todavía tenemos un conocimiento muy limitado del rol que les cabe a los estrógenos en los varones durante la pubertad. Se ha documentado que estas hormonas tienen claros efectos sobre la mineralización ósea y posiblemente sobre el metabolismo, por lo que su uso se debe considerar con mucha cautela [26]. Algunas publicaciones han sugerido que el tratamiento combinado con GH y con un inhibidor de la aromatasa pueden producir un aumento en la talla final de pacientes puberales con déficit de GH, y aún en pacientes con talla baja idiopática tratados con GH [27,28]. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para poder concluir con certeza que los inhibidores de la aromatasa tienen un rol que cumplir para el tratamiento de pacientes puberales con déficit de GH.

Existe también cierta controversia en relación al tema sobre la seguridad en el uso de GH en pacientes pediátricos. La literatura a este respecto es relativamente tranquilizadora, pero existen algunos trabajos que indican que podría existir un riesgo mayor de cáncer y una mortalidad aumentada, en particular en pacientes de alto riesgo, como los sobrevivientes de cuadros neoplásicos o con alguna patología orgánica subyacente [29,30]. Sin embargo, estos estudios no son totalmente concluyentes, por lo que este tema debe ser investigado en mayor profundidad, bajo la premisa que los pacientes que han sido tratados con GH deben ser evaluados en forma regular durante un largo período para controlar su evolución.

Podemos concluir que el tratamiento con hormona de crecimiento es de mucha utilidad en pacientes puberales con déficit de GH. Sin embargo, existe cierta controversia sobre el mejor método para confirmar este diagnóstico y sobre el régimen terapéutico que es óptimo para estos pacientes. Esto es particularmente relevante para los pacientes con deficiencias de otras hormonas pituitarias, ya que es difícil reproducir la fina sinergia que exhiben estas hormonas durante la pubertad. Nos parece que en esta área existe una amplia oportunidad para desarrollar proyectos de investigación clínica que representen un aporte significativo para mejorar la talla final de estos pacientes.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte MM, Ross JL, Cassorla F y Cutler GB . Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal boys and girls. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 428-435.

2. Oerter Klein K, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP y Cutler GB. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. J Clin Invest 1994; 94: 2475-2480.

3. Ocaranza P, Iñiguez G, Johnson MC y Cassorla F. Efecto de estradiol y testosterona sobre la activación de la vía KAK2/STAT5 inducida por hormona del crecimiento. Rev Chil Endo Diab 2018; 11: 97-102.

4. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF et al. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein 3 in healthy infants, children and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age sex , body mass index, and pubertal maturation. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2534-2542.

5. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1532-1540.

6. Murray PG, Dattani MT y Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child 2016;101[(1)]:96-100.

7. Ocaranza P, Golekoh MC, Andrew SF, Guo MH, Kaplowitz P, Saal H, et al. Expanding genetic and functional diagnoses of IGFR haploinsufficiencies. Horm Res Paediatr 2017; 87: 412-422.

8. Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hubner C, Jasper HG et al. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. Horm Res 2009; 72: 129-141.

9. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IHG-1 availability. EMBO Mol Med 2016; 8: 363-374.

10. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi- Montané L, Barraza-García J et al. IHH gene mutations causing short stature with

non-specific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 604-614.

11. Plachy L, Dusalkova P, Maratova K, Petruzelkova L, Zenkova D, Elblova L et al. NPR2 variants are frequent among children with familiar short stature and respond well to growth hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105: e746-e752.

12. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla F y Cutler GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 537-541.

13. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK y Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4875-4881.

14. Zucchini S, Pirazzoli P, Baronio F, Gennari M, Bal MO, Balsamo A et al. Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4271-4276.

15. Cole TJ, Ahmed ML, Preece MA, Hindmarsh P y Dunger D. The relationship between insulin-like growth factor 1, sex steroids and timing of the pubertal growth spurt. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 82[(6)]: 862-869.

16. Chauson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J et al. Reference values for IGF-1 serum concentrations: comparison of six immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3450-3458.

17. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E y Hofman PL. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. Plos One 2011; 6: e16223.

18. Cassorla F, Cianfarani S, Haverkamp F, Labarta JI, Loche S, Luo X et al. Growth hormone and treatment outcomes: expert review of current clinical practice. Pediatr Endocrinol Rev 2011; 9[(2)]: 554-565.

19. Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Peterkova V, Samsonova L et al. Long-acting C-terminal peptide-modified hGH (MOD-4023): results of a safety and dose-finding study in GHD children. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1578-1587.

20. Chatelain P, Malievsky O, Radziuk K, Senatorova G, Abdou MO, Vlachopapadopoulou E et al. A randomized phase 2 study of long-acting Transcon GH vs daily GH in childhood GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1673-1682.

21. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, Pozzobon G, Ghizzoni L, Ubertini MG et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91[(8)]: 2900-2905.

22. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P y Baptista J. High dose recombinant growth hormone (GH) treatment for GH deficient patients in puberty increases near final height: a randomized, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3653-3660.

23. Len AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst JPCM, Mulder JC et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and GnRH analog: results of a randomized, dose-response trial. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 4096-4105.

24. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB y Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH) deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 569-573.

25. Lorenz Herrmann B, Saller B, Janssen OE, Gocke P, Bockish A, Sperling H et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5476-5484.

26. Dunkel L. Off-label use of aromatase inhibitors: is it safe? Horm Res Paediatr 2010; 74: 436-437.

27. Mauras N, González de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID et al. Anastrazole increases predictive height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 823-831.

28. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone or in combination in pubertal boys with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 4984-4993.

29. Swerdlow AT, Cooke R, Beckers D, Borgstrom B, Butler G, Carel JC et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1661-1672.

30. Savendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment. The SAGhE cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 683-692.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.598

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LAS ENDOCRINOPATÍAS INFANTILES

Congenital hypothyroidism. Long-term results and optimization of treatment/management

Hipotiroidismo congénito. Resultados a largo plazo y optimización del tratamiento y seguimiento

Juliane Léger

Pediatric Endocrinology Diabetology Department, Reference Center for Growth and Development Endocrine Diseases. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université de Paris, NeuroDiderot, Inserm, Robert-Debré University Hospital. Paris (France)

The neonatal screening and early treatment of congenital primary hypothyroidism (CH) patients has successfully improved the prognosis and the management of this disorder.

CH is a heterogeneous disorder related to dyshormonogenesis or defect in thyroid gland development. Congenital central hypothyroidism is a very rare form of CH and not screened in most countries.

Long term health and socio-educational attainment

The prevention of neurological deficits through the early initiation of treatment during the neonatal period is one of the chief justifications for the screening of newborns and has greatly modified disease prognosis. With early and adequate treatment, intellectual disability has largely become a thing of the past and mean IQ is now about 20 points higher than in patients born before the screening area [1]. However, several studies of patients born since the introduction of screening have reported subtle neurological deficits in some patients, reflecting subnormal cognitive and motor development during childhood and into early adulthood. Some children of school age have displayed minor deficits in psychomotricity, reaction time, memory and attention, and a delayed acquisition of language, but have nevertheless progressed normally through the school system [2-6]. By contrast, others have achieved lower levels of educational attainment during childhood and adulthood, mostly due to CH severity and treatment inadequacy [7-12]. A subtle social disadvantage has been described in early adulthood. However, this impairment has been found to have little impact from a public health standpoint, as most patients are well integrated into society [11].

The impact of CH is clearly not uniform, and decisions about the support required during childhood and adulthood should therefore take into account a broader range of relevant indicators, including CH severity, associated comorbidity and treatment adequacy, together with the socio-educational status of the parents [13]. A recent study of patients displaying a more rapid normalization of thyroid function during the neonatal period than reported during the first two decades following the introduction of screening showed normal intellectual and motor development in young adult, with no subtle deficit [14].

In our French nationwide study of 1202 young adult patients, we showed that, at a median age of 23.4 years, a significantly larger proportion of the CH population than of the general population reported having hearing impairment (9.5 vs. 2.5%) and that the risk of developing hearing impairment was more than three times higher in these patients than in the reference population [11, 15]. Hearing loss was associated with the severity of CH at diagnosis during the neonatal period. Parents, patients and primary care providers should be aware of this risk, as early diagnosis and intervention could improve the long-term prognosis of these patients. Early and regular evaluations of hearing acuity, beginning before the child starts school and continuing throughout childhood and early adulthood should be recommended [13].

Patients with CH have a higher risk of being overweight and, thus, of metabolic complications, than the gene-

ral population. In addition to the higher risk of congenital heart malformations, young adults with CH have a slightly higher cardiovascular risk, which may be related to inadequate treatment. Lifestyle interventions, including diet and exercise, should be encouraged in individuals with CH [11,13,16,17].

Optimization of treatment/management during childhood and adulthood

In our observational study, we showed that about only 70% of patients with CH have adequate treatment in early adulthood. This inadequacy of treatment, with non-optimal follow-up or poor compliance with treatment in young adults, is reflected in uncontrolled hypothyroidism or, less frequently, subclinical hyperthyroidism. Slightly negative consequences for the patients' health-related quality of life, with concerns about mental performance and "vitality", have been reported for young adult patients with inadequate treatment [11]. This is an important point, given that abnormal thyroid function can influence mood, emotional and/or behavioral functioning, neurosensory, metabolic and cardiovascular functions, thereby having a long-term effect on health and social functioning [18].

It should also be borne in mind that thyroid hormone requirements increase during pregnancy, and most women on levothyroxine treatment therefore require an increase in the dose administered during early pregnancy. It is widely accepted that the optimal treatment of maternal hypothyroidism is important for successful pregnancy outcomes and good neurodevelopment outcomes in the offspring. These findings for patients highlight the need for more appropriate thyroid disease management and for vigilant monitoring and adherence to treatment, to decrease the impact of the disease on both mother and child [19,20]. We recently reported the first cohort study on pregnancy outcome in the CH patients who were treated early. We found that these patients had a higher risk of gestational hypertension, emergency cesarean delivery, induced labor for vaginal delivery and preterm delivery than the reference population [21]. Disease etiology and severity were not associated with a higher risk of adverse outcomes. We also demonstrated that, although thyroid hormones requirements and levothyroxine dose increased during pregnancy, serum TSH concentration was high (TSH ≥ 5 mIU/L) in the first or second trimester in 40% of the pregnancies for which TSH assays were carried out. Moreover, in the same cohort, about half the patients reported no TSH test results at any time during pregnancy, suggesting that follow-up was non-optimal or that compliance with treatment was poor in these women. High serum TSH concentrations (TSH ≥ 10 mIU/L) during the first three to six months of pregnancy were associated with a higher risk of preterm delivery and fetal macrosomia [21]. Slight adverse effects on some developmental milestones in the child at one year of age, particularly for children born to mothers with CH and with uncontrolled hypothyroidism have been demonstrated [22].

The genetic counselling should include explaining the inheritance and the risk of recurrence of the patient's primary or central form of CH, based on the CH subtype, the family history and, if known, the genetic cause [23,24]. Any syndromic association should be studied genetically.

Permanent versus transient form of CH

Over the years, lower cutoff points for TSH levels have been adopted in screening programs, to make it possible to detect additional mild forms of the disease, essentially with the gland in situ, with a view to potentially preventing poorer neurodevelopmental outcomes and this has led to an increase in the reported incidence of CH [25]. However, we recently demonstrated, in a nationwide study in France, that the increase in the incidence of CH with a eutopic gland includes not only mild cases, but also more severe CH phenotypes, suggesting that shifts in diagnostic criteria, with a decrease in TSH cutoff, were not the only reason for the observed increase in incidence [26]. According to current guidelines, children with CH and a eutopic gland should undergo a re-evaluation of thyroid function at or before the age of three years, to distinguish between cases of transient and permanent CH [13]. We recently reported that about half of these patients had transient CH and stopped treatment at a median age of 1.5 years [27]. Patients with transient CH had lower L-T4 dose requirements than those with permanent CH, with an optimal cutoff dose of 3.2 µg/kg/d at 6 months of age, with values below this threshold considered predictive of transient CH. A positive first-degree family history of CH significantly increased the risk of permanent CH. These findings highlight the need for appropriate and vigilant clinical and biological monitoring in these children with CH and eutopic gland to prevent unnecessary long-term treatment during childhood [27]. However, the natural course of thyroid function of patients with transient CH during early childhood remains to be determined, and it is unknown whether these patients need to resume L-T4 treatment later in life during times of increased thyroxine need due to increases in metabolism, such as puberty and pregnancy, warranting the careful long-term follow-up of this population.

In conclusion

The successful newborn screening program for CH introduced 40 years ago has been shown to be the best way to prevent the deleterious impact of thyroid hormone deficiency on the developing brain of affected individuals, and should be implemented worldwide. Prompt optimal treatment and management involving regular medical follow-up throughout the patient's life, identification and management of potentially associa-

ted medical conditions related to disease severity, and better educational strategies to improve compliance with treatment, particularly during infancy, adolescence, the transition from pediatric to adult services and during pregnancy, are required to ensure long-term health.

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests related to this article.

References

1. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? Arch Dis Child. 2011; 96(4): 374-9.

2. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in school-age children with congenital hypothyroidism. J Child Psychol Psychiatry. 1996; 37(5): 579-85.

3. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. Pediatr Res. 1996; 39(3): 561-6.

4. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1): CD006972.

5. Wheeler SM, et al. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(9): E1427-34.

6. Kempers MJ, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(2): 418-24.

7. Tillotson SL, et al. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. BMJ. 1994; 309(6952): 440-5.

8. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. Acta Paediatr. 2001; 90(11): 1249-56.

9. Oerbeck B, et al. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. Pediatrics. 2003; 112(4): 923-30.

10. Selva KA, et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. J Pediatr. 2005; 147(6): 775-80.

11. Leger J, et al. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(6): 1771-82.

12. Garcia Morales L, et al. Sustained attention in school-age children with congenital hypothyroidism: Influence of episodes of overtreatment in the first three years of life. Neurologia. 2020; 35(4): 226-232.

13. Leger J, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(2): 363-84.

14. Aleksander PE, et al. Mean High-Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(4): 1459-1469.

15. Lichtenberger-Geslin L, et al. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(9): 3644-52.

16. Leger J, Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. Eur J Endocrinol. 2015; 172(2): R67-77.

17. Oliviero U, et al. Effects of long-term L-thyroxine treatment on endothelial function and arterial distensibility in young adults with congenital hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2010; 162(2): 289-94.

18. Nexo MA, et al. Increased Risk of Long-Term Sickness Absence, Lower Rate of Return to Work, and Higher Risk of Unemployment and Disability Pensioning for Thyroid Patients: A Danish Register-Based Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(9):3184-92.

19. Korevaar TI, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015: S2213-8587.

20. Alexander EK, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27(3): 315-389.

21. Leger J, et al. Pregnancy outcomes and relationship to treatment adequacy in women treated early for congenital hypothyroidism: a longitudinal population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(3): 860-9.

22. Leger J, et al. Developmental milestones at one year for the offspring of mothers with congenital hypothyroidism: a population-based study. Eur J Endocrinol. 2018; 178(5): 471-480.

23. Persani L, et al. Genetics and management of congenital hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32(4): 387-396.

24. Dufort G, et al. Wide Spectrum of DUOX2 Deficiency: From Life-Threatening Compressive Goiter in Infancy to Lifelong Euthyroidism. Thyroid. 2019; 29(7): 1018-1022.

25. Lain S, et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? Eur J Endocrinol. 2017; 177(5): D1-D12.

26. Barry Y, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. Ann Epidemiol. 2016; 26(2): 100-105 e4.

27. Saba C, et al. Early Determinants of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. Thyroid. 2018; 28(8): 959-967.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.602

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LAS ENDOCRINOPATÍAS INFANTILES

Síndrome de Turner: transición y calidad de vida en la edad adulta

Turner syndrome: transition and quality of life in adulthood

Juan Pedro López-Siguero

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción

El síndrome de Turner (ST) es un trastorno cromosómico que afecta a la mujer por ausencia total o parcial de un cromosoma X, en asociación de manifestaciones clínicas en número variable. Tiene una prevalencia baja y se caracteriza por un hipogonadismo hipergonadotrófico con infertilidad, talla baja, alteraciones endocrinas y metabólicas, aumento de riesgo de enfermedades autoinmunes, malformaciones cardiovasculares y otras alteraciones en diferentes órganos. Su prevalencia es de una cada 2000-2500 mujeres, aunque en la actualidad es inferior ante la posibilidad de interrupción voluntaria de embarazo y diagnóstico prenatal. Sin embargo, la edad media de diagnóstico continúa siendo elevada, alrededor de 15 años y muchas mujeres no son diagnosticadas hasta la edad adulta [1].

La afectación de múltiples órganos en estas pacientes obliga a que sean atendidas por un equipo pluridisciplinar (Figura 1) en un centro con experiencia y coordinados por un endocrinólogo pediatra durante la infancia y adolescencia [2].

Durante la niñez, los endocrinólogos pediátricos son responsables de su seguimiento y habitualmente coordinan a los otros especialistas implicados. En la vida adulta, el papel coordinador se suele perder, por lo que es muy importante crear unidades especializadas o al menos servicios de referencia que permitan una correcta transición desde la edad pediátrica y un seguimiento en la vida adulta.

En el caso de las adolescentes con ST, la situación es algo más complicada de lo habitual. Sus características son semejantes a las que presenta una adolescente sin ST. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en estas chicas las relaciones con su grupo etario son más difíciles, debido a cierta sobreprotección añadida a un aislamiento social que les crea ansiedad. Estas adolescentes pueden tener una talla baja, un fenotipo diferente y especialmente un hipogonadismo con necesidad de tratamiento hormonal. El manejo de esta situación es especialmente delicado en relación con problemas físicos y sobre todo psicológicos [3].

Es por ello importante y objetivo de este manuscrito, poner de manifiesto la importancia del cuidado de la transición de adolescentes Turner desde la edad pediátrica a la adulta, los posibles modelos de realizarla y analizar la situación y calidad de vida de las mujeres jóvenes Turner.

Transición

La Sociedad de Medicina del Adolescente define transición como un movimiento organizado y planeado en adolescentes con enfermedades crónicas hacia un sistema de salud orientada y centrada en la medicina del adulto [4].

Las pacientes Turner, en su mayor parte, se han diagnosticado durante la edad pediátrica, han seguido tratamiento con hormona del crecimiento y su pubertad ha sido inducida por el mismo servicio. Esto ha creado una dependencia emocional del equipo pediátrico que lleva a una transición en general tardía al de adultos. Una dificultad añadida es la falta de centros especializados en el cuidado de estas mujeres, así como escaso conocimiento del tratamiento integral que precisan [5].

El denominado proceso de transición desde el endocrinólogo pediatra al especialista de adultos es una sugerencia (con moderada evidencia) en todos sus pasos, según la Guía de Práctica Clínica de Cincinnati en 2016 [6]. Sobre esta base es fundamental realizar una revisión sobre el listado de comorbilidades que pueden presentar las niñas con ST durante la niñez, y que muchas de ellas persistirán en la vida adulta [7].

Figura 1. Seguimiento multidisciplinar de la mujer afecta de síndrome de Turner.

Esta situación ha ocasionado que durante la transición del equipo pediátrico al adulto haya una importante tasa de pérdidas de pacientes y un seguimiento inadecuado que produce un incremento de la morbilidad y mortalidad en estas mujeres. Es necesario establecer un plan coordinado bien estructurado, gradual y eficiente de transición que se adapte a las necesidades de cada paciente y que incluya una buena comunicación entre los facultativos [8]. Este plan debería tener las siguientes características:

1. La transición debe estar completada entre los 16-17 años hasta una edad alrededor de los 20. El proceso en sí se inicia mucho más temprano (sobre los 12 años), cuando el equipo pediátrico comienza a implicar al paciente en un papel más activo en su autocuidado [9].

2. Es un proceso individualizado y adaptado a las características de cada paciente.

3. Debe estar coordinado entre los diferentes especialistas desde su inicio, estableciendo un plan de trabajo acordado.

4. La adolescente y su familia será informada de cada paso, acordando las pautas de cada período.

5. Debería dirigirse a aspectos sanitarios y no sanitarios.

6. Es muy útil disponer de un plan organizado escrito y un documento estándar donde consten cada uno de los problemas de la paciente (tanto activos como pasivos) [10].

Por estas razones, es importante establecer un buen programa de transición con la participación de todos profesionales relevantes interesados, para asegurar que todas las adolescentes con ST sean trasferidas apropiadamente desde las unidades pediátricas a las de adulto. Se recomienda que un servicio de adultos actué como ancla (de forma centrípeta) para que se vayan añadiendo otros servicios implicados [11].

Calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud se considera como el efecto funcional de una enfermedad o trastorno, así como su tratamiento, como es percibido por el propio paciente. Es una apreciación subjetiva, y en su valoración incluye aspectos físicos, de función ocupacional, psicológicos y de interacción social.

La definición actual de calidad de vida (QoL) afecta a la salud física, situación psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales y aspectos ambientales, definidos como percepción individual de su posición en la vida, de acuerdo con el contexto y valores culturales que les rodean, así como sus objetivos y expectativas.

La mejoría de la calidad de vida debería ser un objetivo prioritario en el tratamiento de pacientes con enfermedades o problemas crónicos. En particular, en

el síndrome de Turner, los factores que influyen en su bienestar no son muy bien conocidos.

Una morbilidad significativa, especialmente cardiovascular, pero también en otros órganos (por ejemplo, el oído), puede conducir a una pérdida de calidad de vida cuando además se tienen en cuenta algunas pequeñas deficiencias en ciertas áreas neuropsicológicas (visoespacial y social). Es fundamental encontrar las implicaciones clínicas en la calidad de vida e identificar el problema para buscar la solución.

A continuación, pasamos a revisar los estudios más importantes y recientes que valoran la calidad de vida en mujeres Turner adultas con sus principales conclusiones (Tabla 1).

El estudio holandés publicado este año, investiga la calidad de vida en un número importante de mujeres Turner [12]. En el estudio participaron 177 mujeres con ST, contestando a 12 cuestionarios diferentes (no validados específicamente para mujeres Turner). Los autores describen que las mujeres Turner tienen una menor QoL, perciben mayor estrés y aumento de cansancio comparado con las mujeres control. Además, encuentran una relación entre las comorbilidades no cardíacas (diabetes, alteraciones ortopédicas…) y la QoL.

Un estudio sueco previo [13] investiga la relación de la calidad de vida con el tratamiento con hormona del crecimiento (GH). Es un estudio longitudinal, sobre una cohorte desde 1985 hasta 2018 (Goteburgo). Se utilizaron 2 cuestionarios y 153 mujeres completaron al menos uno (en la basal). Los resultados muestran que la QoL no se asoció con haber recibido tratamiento con GH, a pesar de que las mujeres tratadas alcanzaron una talla superior en 5,7 cm de media. La QoL sólo se asoció con la altura en una de las 13 subescalas del cuestionario. Se demostró una correlación negativa entre una edad mayor en el diagnóstico y la pérdida auditiva con la calidad de vida.

Sin embargo, las mujeres con ST mostraron globalmente una QoL similar a la de la población de referencia. Los resultados podrían estar sobreestimados, al no estar incluidas la mitad de pacientes con ST (según la prevalencia de 1/2500).

En el estudio canadiense, aleatorizado el tratamiento con GH en mujeres con ST [14], los autores no encontraron relación entre la calidad de vida y recibir o no GH. Aunque en dicho estudio la n es pequeña (21 tratadas vs 12 no) la diferencia de talla adulta fue de 5,2 cm.

En una revisión sistemática realizada en 2018 [15], con el objetivo de valorar la calidad de vida en ST, se seleccionaron 13 estudios focalizados en el crecimiento la pubertad y el uso de GH. La mayoría de los estudios utilizaron un cuestionario genérico (SF-36), no específico para ST. Se llego a las siguientes conclusiones: la edad media de las mujeres estudiadas y los diversos tratamientos recibidos, son factores importantes en la QoL. La altura y la ganancia en cm relacionada con la GH, no influyó en la QoL ni en la autoestima de la mujer. La diferencia de altura en pacientes tratadas con GH fue de 5,1 cm. Ninguno de los diferentes estudios presenta grupos control.

Tabla 1. Estudios internacionales de la calidad de vida en síndrome de Turner.

Referencia	País	Año	Tipo estudio Control	Nº pacientes	Cuestionario	Conclusiones
Clinical Endocrinol	Holanda	2020	Transversal Población general	177	12	Menor QoL Estrés Cansancio
JCEM	Suecia	2019	Cohorte	153	2	No asocia con talla/GH
BMC Pediatrics	Canadá	2011	Cohorte G. Control	21/12	SF-36	No asocia con talla/GH
Quality of Live Research		2018	Revisión Sistemática	13 estudios	SF-36	QoL asociada edad/Comorbil.
Health and QoL	Multicéntrico Europeo DSD	2018	Transversal Población general	301	WHOQOL-BREF	Buena QoL No diferencia entre DSD dist.
Advances in Clinical and Experimental Medicine	Polonia	2018	Transversal	176	No concreto	Soledad T Baja (144,7 cm)

La principal conclusión de esta revisión sistemática es que los profesionales implicados en el cuidado de mujeres con ST deberían estar familiarizados con los problemas que presentan estas mujeres y que influyen en su QoL. De esta manera se facilitaría un tratamiento más adecuado.

En general, la QoL de las mujeres con ST parece estar comprometida, pero los datos existentes y la relación con la altura, uso de GH y pubertad son bastante controvertidos.

Considerando las controversias citadas entre diversos factores y la QoL en mujeres con ST, es fundamental desarrollar un cuestionario apropiado, específico y validado para ellas, idealmente de acuerdo con su grupo de edad.

El estudio multicéntrico europeo [16] realizado con pacientes con DSD encontró que la mayoría de los pacientes (96%) se sentían bien en relación con su estado de salud y el 84% llegaron a un nivel medio o alto de educación. En el estudio el 30% estaba diagnosticado de ST y no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes diagnósticos.

En Polonia se realizó un estudio en 176 mujeres con ST [17] con el objetivo de valorar su QoL en relación con su situación subjetiva de satisfacción con la vida. La edad media fue de 25 años y no hubo un grupo control. La talla adulta media fue de 144,7 cm. Los resultados muestran que el ST tiene un impacto sustancial en la satisfacción con la vida. Los estigmas relacionados con el ST determinan de forma significativa la opinión general sobre su QoL. La satisfacción vital fue menor en las mujeres que no fueron felices con su estatura. La soledad, la sensación de discapacidad influyen de forma determinante en la vida privada y sentimientos relacionados con el estado de salud.

En España se han publicado dos estudios sobre la situación de mujeres adultas con ST. Estos trabajos, aunque no investigan específicamente la calidad de vida, si describen la situación de estas mujeres jóvenes adultas, en relación con morbilidades, seguimiento tras dejar la edad pediátrica, nivel de instrucción, situación laboral, etc.

El primero es un estudio realizado en Bilbao [18] que describe la situación de 31 mujeres con una edad media de unos 23 años. El 72% recibió tratamiento con GH con talla adulta media de 147,2 cm y el 68% de las pacientes presentó fallo gonadal. La morbilidad más frecuente fue la patología auditiva, registrada en el 39% de las mujeres. El 22% necesitó soporte durante la escolarización y el 80% alcanzó un nivel medio-alto. El seguimiento en adultos fue heterogéneo (la mayoría por endocrinólogos o ginecólogos con la misma proporción, y el resto en primaria).

En el estudio coordinado por nuestro servicio [19], se incluyeron 70 mujeres Turner con una edad media de 29,5 años. La captación de pacientes se realizó gracias a la colaboración de cinco asociaciones de pacientes (Andalucía, Salamanca, Aragón, Galicia, Madrid) y de tres hospitales (Materno-Infantil de Málaga y Badajoz y Clínico de Málaga). Se desarrolló un estudio trasversal incluyendo a mujeres con ST mayores de 16 años (para excluir la edad pediátrica), utilizando un cuestionario (no estandarizado) dirigido a 5 aspectos principales: datos demográficos, clínicos, empleo, nivel educacional, situación clínica actual y seguimiento en el último año.

La patología referida con mayor frecuencia fue el hipogonadismo (83%), seguida del sobrepeso (65%) y pérdida auditiva (44%) (Tabla 2). El 70% había sido tratada con GH, con edad media de inicio a los 8 años y talla adulta de 150 cm. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas ni en talla ni peso con aquellas no tratadas. El 33% sufrió ansiedad o depresión, aunque sólo el 26% había consultado con un psicólogo o psiquiatra en el último año.

Tabla 2. Frecuencia de alteraciones clínicas.

Situación clínica	País	Año
Hipogonadismo	46/55	83,6%
Sobrepeso/Obesidad	25/55	45,5%
Hipotiroidismo	22/55	40,0%
Problemas de audición	20/55	36,4%
Problemas de visión	19/55	34,5%
Depresión/Ansiedad	15/55	27,3%
Osteoporosis/Osteopenia	12/55	21,8%
Alt. cardiovascular	11/55	20,0%
Hiperlipemia	6/55	10,9%

El 80% tenía estudios medios o altos y la misma proporción estaba empleada (sin diferencias con las mujeres no Turner de la misma edad) (Tabla 3). El 67% aún vivia con sus padres, proporción más alta significativamente que las mujeres no Turner (INE 2016).

La mayoría de las pacientes manifestaron haber visitado a su médico de familia o endocrinólogo (Tabla 4), durante el último año. Únicamente una paciente no tenía ningún control médico.

Las pacientes con ST evaluadas en este estudio español manifestaron en su gran mayoría un seguimiento médico correcto, aunque heterogéneo. La alta frecuencia de morbilidades no impidió que el nivel de instrucción y laboral no fuera distinto a las mujeres de su misma edad.

Los estudios de calidad de vida en mujeres Turner no muestran deficiencias importantes respecto a la población general. Sin embargo, sería útil disponer de cuestionarios específicos para esta población, además de grupos control. Es cierto que hay acuerdo en que la soledad, las dificultades sociales y el aislamiento son problemas frecuentes que posiblemente determinen mayor frecuencia de ansiedad y depresión. Por esta razón es importante incluir la evaluación psicológica en el equipo multidisciplinar de morbilidad orgánica.

Los escasos estudios de situación en pacientes con ST, parecen mostrar un seguimiento clínico aceptable y una buena adherencia terapéutica, aunque una importante limitación de estos es la dificultad de acceso a la población total con ST y los sesgos de selección que esto determina.

Tabla 3. Nivel de formación y situación general comparado con el de la población general.

Nivel formación	Total	%	Población general	*p*
Primaria - Secundaria	12/55	21,8%	29,3%	NS
Bachillerato -Módulo	22/55	40,0%	23,2%	<0,05
Universidad	21/55	38,2%	47,5%	NS

Situación laboral	Total	%	Población general	*p*
Estudia	25/55	45,5%	66,4%	<0,05
Trabaja	20/55	36,4%	22,8%	<0,05
Jubilada/invalidez	3/55	5,5%	2,0%	NS
Desempleada	9/55	16,4%	11,8%	NS

Tabla 4. Seguimiento médico en diferentes especialidades.

Seguimiento médico	Total	%
Atención primaria	47/55	85,5%
Cardiología	25/55	45,5%
Endocrinología	40/55	72,7%
Odontología	37/55	67,3%
Ginecología	23/55	41,8%
ORL	22/55	40,0%
Oftalmología	15/55	27,3%
Salud mental	11/55	20,0%
Reumatología	4/55	7,3%

El 92,7% tuvo un seguimiento por especialista médico principalmente endocrinología (72,7%).

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Berglund, A, Viuff MH, Skakkebæk A, et al. Changes in the cohort composition of Turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 160.

2. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. European Journal of Endocrinology. 2017;177(3):G1-G70.

3. Culen C, Ertl DA, Schubert K, et al. Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. Endocrine Connections. 2017; R39-R51. doi: https:/doi.org/10.1530/ECC-17-0036.

4. Bernard V, Donadille B, Le Poulennec T, et al. Transition of care for young adult patients with Turner syndrome. European Journal of Endocrinology. 2019; 180: R1-R7.

5. Kahlert E, Blaschke M, Brockmann K, et al. Deficient knowledge in adult Turner syndrome care as an incentive to found Turner centers in Germany. Endocrine Connections. 2019; 8: 1483-1492.

6. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. European Journal of Endocrinology. 2017; 177: G1-G70.

7. Shankar RK, Backeljauw PF. Current best practice in the management of Turner syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. 2018; 9(1): 33-40.

8. Kosteria I , Kanaka-Gantenbein CK. Turner Syndrome: transition from childhood to adolescence. Metabolism. 2018;86:145-153.

9. Lin AE, Prakash SK, Niels H, et al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. Am J Med Genet. 2019;179(10):1987-2033.

10. https://www.endocrine.org/improving-practice/patient-resources/transitions/turner-syndrome

11. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, et al. Turner syndrome: mechanisms and management. Nature Reviews Endocrinology. 2019;15:601-614.

12. Van den Hoven AT, Bons LR, Dykgraaf RHM, et al. A Value-based Healthcare approach: Health Related Quality of Life and Psychosocial Functioning in Women with Turner Syndrome. Clinical Endocrinology. 2020;92:434-42.

13. Krantz E, Kerstin Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, et al. Health-Related Quality of Life in Turner Syndrome and the Influence of Growth Hormone Therapy: A 20-Year Follow-Up. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104: 5073-5083.

14. Taback SP, Van Vliet G. Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone. BMC Pediatrics. 2011;11:49.

15. Reis CT, Seabra de Assumpção M, Guerra-Junior G, et al. Systematic review of quality of life in Turner syndrome. Quality of Life Research. doi: https://doi.org/10.1007/s11136-018-1810.

16. Rapp M, Mueller-Godeffroy E, Lee P, et al. Multicentre cross-sectional clinical evaluation study about quality of life in adults with disorders/differences of sex development (DSD) compared to country specific reference populations (dsd-LIFE). Health and Quality of Life Outcomes. 2018;16:54.

17. Jeż W, F, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, et al. Social and medical determinants of quality of life and life satisfaction in women with Turner syndrome. Adv Clin Exp Med. 2018;27(2):229-236.

18. Rios Orbaños I, Vela Desojo A, Martinez-Indart L, et al. Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta. Endocrinol Nutr. 2015;62:499-596.

19. Godoy-Molina E, López-Castillo MC, Galán-Bueno L, et al. Current situation of adult women. Endocrinol Nutr. 2020;67:149-151.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.596

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LAS ENDOCRINOPATÍAS INFANTILES

Fertilidad y función gonadal en la hiperplasia suprarrenal congénita

Fertility and gonadal function in congenital adrenal hyperplasia

Anna Casteràs

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción

La función gonadal y la fertilidad son aspectos esenciales para el individuo, a tener en cuenta en el manejo integral de cualquier patología. En la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), dentro de su heterogeneidad, debemos cuidar y abordar este 'derecho', ya desde la infancia y pubertad, según las necesidades de cada caso y familia. Los servicios de Endocrinología pediátricos y de adultos, Ginecología, Urología y/o Unidades de Reproducción deben trabajar de la mano.

Respecto al déficit de 21-hidroxilasa, la enzimopatía más frecuente entre las HSC, se describe una prevalencia de formas clásicas (C) en torno a 1/16000, mucho menor que las no clásicas (NC) (aprox. 1/600) [1]. La fertilidad se encuentra comprometida en todo el espectro de HSC, por varios mecanismos que se describirán a continuación.

Cabe señalar que se define infertilidad como la incapacidad de concebir después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección. Se trata de un problema común en la población general, dado que afecta hasta un 12-15% de parejas (https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm). Las causas son multifactoriales, destacando que a partir de los 35 años la fertilidad en la mujer decae paralelo a la reserva ovárica y también aumenta el riesgo de aborto. Por otro lado, métodos de reproducción asistida han proliferado y perfeccionado en las últimas décadas. Los pilares del diagnóstico en la infertilidad en la pareja son válidos también en casos de HSC (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio de la infertilidad.

-Anamnesis y exploración física. *Información sobre la menarquia, las características de los ciclos y tratamientos recibidos.*
-Confirmar la existencia de ovulación. Presencia de ciclo menstrual cada 28-36 días indica que ovula de manera regular, salvo excepciones. La progesterona alta en fase lútea (día 21) confirmaría ovulación, pero en HSC no es un buen parámetro dado se produce en exceso en la glándula adrenal.
-Estudio de la integridad anatómica. Ecografía transvaginal, histerosonografía, histeroscopia, histerosalpingografía, laparoscopia. Varón: ECO/RM testicular.
-Espermiograma. Concentración espermática >15 mill/mL, total >39 millones, movilidad A+B >40% y formas normales >4% [75].
-Estimación de la reserva ovárica. FSH, LH y estradiol en fase folicular. La hormona antimulleriana (AMH) es un marcador del pool de folículos ováricos preservados avalado. Recuento de folículos por ecografía: en el varón la FSH elevada también denota alteración en la espermatogénesis; la inhibina B (producida por las células de Sertoli) complementa el estudio.

Epidemiología de la subfertilidad asociada a HSC

Forma clásica

La dificultad para la reproducción se ha reportado mayor en los pacientes con formas pierde sal (PS) seguido de forma virilizante simple (VS) y NC. No obstante, debemos analizar los datos según la proporción de pacientes que efectivamente buscan gestación. Clásicamente se había reportado un porcentaje de fertilidad bajo, pero estos datos no tenían en cuenta la falta de deseo genésico de muchos pacientes. En un centro de referencia londinense, de 81 mujeres con forma PS, sólo 9 intentaron la gestación, no obstante 8/9 concibieron, contando 14 embarazos y 13 nacimientos [2]. Entre las 25 mujeres con VS, 23 buscaron gestación y de ellas 91,3% lo consiguen, contando 34 gestaciones. Es decir, que la tasa de embarazo no es baja con el tratamiento apropiado, y 76% conciben espontáneamente. Mulaikal et al. confirman que las pacientes con formas VS buscan más descendencia que las PS, con una tasa de embarazo 33-60% [3].

En los varones con HSC-C la tasa de paternidad está marcadamente disminuida comparado con controles apareados por edad (0,07 vs. 0,34) [4]. Paralelo a los hallazgos en mujeres, se constató que sólo 37% de varones con HSC-C habían intentado gestación. De los que buscaron descendencia, alcanzaron embarazo un 67% de parejas [5]. Un dato llamativo en las series es el ratio superior de fetos de género femenino que masculino (2:1), aun no aclarado [6].

Forma no clásica

Cabe destacar que en mujeres jóvenes la clínica de las HSC-NC puede ser muy leve o solaparse con los cuadros de síndrome del ovario poliquístico [7], por lo que un gran número de casos quedan sin diagnosticar (hasta un 33%) [8]. La importancia de identificar la HSC recae en las implicaciones terapéuticas y en el consejo genético [9].

Por otro lado, en las formas NC la infertilidad sería el motivo consulta que lleva al diagnóstico en 13% de pacientes [10]. No obstante, en un estudio retrospectivo de 95 mujeres NC con deseo gestacional, el 89,5% concibieron. De éstas, 57,2% fueron gestaciones espontáneas sin tratamientos específicos, coincidiendo con casos con menor hiperandrogenismo [11]. Un estudio francés que incluía 20 pacientes NC demostró una tasa de concepción alta sólo con tratamiento glucocorticoide, y excepcionalmente 1 caso requirió medidas adicionales [10].

Hay poca información respecto a los varones con forma NC, sugiriendo que no representa gran impedimento para la reproducción, aunque sí habría que sospecharlo en caso de gonadotrofinas suprimidas y andrógenos normal-altos [12]. En NC no se ha encontrado un genotipo-fenotipo que prediga claramente problemas en fertilidad [13].

Fisiopatología de la subfertilidad en HSC

Mujer

En la HSC-C la baja tasa de reproducción se ha atribuido a varios factores, incluyendo la disforia de género [14], dificultad para las relaciones sexuales debido a la virilización genital y cirugías derivadas [15], anovulación, ovarios poliquísticos [16] y los efectos de la hipersecreción de progesterona sobre la receptividad uterina [17].

La exposición prenatal a andrógenos intraútero, puede afectar al desarrollo psicosexual en muchas maneras [11,18,19]. La prevalencia de homosexualidad y bisexualidad está aumentada, de forma proporcional a la gravedad de la condición [20]. Una minoría de XX eligen identidad sexual masculina, lo cual también se relaciona con la severidad de la virilización, supresión glucocorticoide insuficiente y retraso en la asignación del sexo.

La cirugía genital juega un papel primordial en la futura relación sexual de pareja. Las intervenciones pueden afectar el ancho del introito, largo vaginal e integridad del clítoris, generando relaciones sexuales incómodas. No es objeto de este documento revisar las indicaciones quirúrgicas con todos sus matices, tipos y tiempos. En todo caso el objetivo será siempre maximizar el funcionamiento sexual y reproductivo.

Los efectos concretos del exceso de andrógenos sobre el eje HT-HF-gonadal aún son poco conocidos. Inicialmente se sugirió que los andrógenos aromatizados a estrógenos suprimirían la secreción de gonadotrofinas [21]. Sin embargo otra hipótesis es que los andrógenos actúen directamente sobre el generador de pulso de GnRH, influyendo sobre las gonadotrofinas [22,23], aunque hay trabajos que no soportan esta teoría [24,25]. Asimismo, existe controversia sobre cómo afectan los andrógenos adrenales al ovario. Se ha demostrado que inhiben directamente la foliculogénesis, mediante una retroalimentación negativa sobre la actividad aromatasa de las células de la granulosa. Sin embargo, la administración de andrógenos en primates aumenta el tamaño del ovario, engrosa la cápsula ovárica, y aumenta en número los folículos preantrales [26,27]. Esta observación se explicaría por el hecho que el ARNm del receptor androgénico se colocaliza con el ARNm del receptor de FSH en las células de la granulosa [28].

En la HSC además se produce progesterona en exceso, que supone un obstáculo añadido a la reproducción. En vez de un patrón bifásico según las fases folicular y lútea del ciclo menstrual, las mujeres con HSC no tratadas están expuestas a hipersecreción continua de progesterona, que produciría efectos contraceptivos. La elevación de progesterona altera la

frecuencia de pulso de GnRH, disminuye la motilidad tubárica, impide el desarrollo endometrial y engrosa el mucus cervical [14,11].

Por otro lado, el déficit de cortisol podría impactar también en la foliculogénesis en HSC dada la existencia de receptores GC en el ovario, pero no hay datos claros al respecto [29].

Más raramente se han descrito restos adrenales ováricos, siendo un fenómeno análogo a los TART en varones. Se han reportado una decena de casos en la literatura [30], detectándose principalmente tras adrenalectomía bilateral, en contexto de ACTH elevada [31].

Varón

La baja tasa de descendencia de los varones con HSC- C en parte se argumenta por una adaptación psicosexual subóptima [4]. Se considera que la causa fundamental de la subfertilidad serían los los restos adrenales testiculares o TART (*testicular adrenal rest tumors*). También los andrógenos adrenales elevados, propiamente o aromatizados a estrógenos, inhiben las gonadotrofinas, lo cual conduce a atrofia testicular e infertilidad. Ambas situaciones requieren tratamiento corticoide individualizado.

TART

Su descripción remonta al 1940 [32]. Los TART se encuentran entre el 20-90% de varones con formas clásicas (33,34), según la edad y el tipo de estudio. En un trabajo con niños forma C entre 2-10 años el 21% ya presentaban TART [35]. Entre adolescentes y adultos jóvenes se detectó en 16/17, y en 7/11 con alteración del espermiograma [36]. En otra serie que comprende 50 adultos se describe TART en el 47% [37]. Se han encontrado más frecuentemente en formas pierde sal [38]. En las formas NC la presencia de TART es desconocida.

Se cree que los TART surgen de células de origen adrenal que migran con la gónada primordial desde el seno urogenital durante la vida fetal. Los TART se originan en la rete testis y se expanden por estimulación de ACTH. Pueden comprimir el tejido testicular, generando finalmente fibrosis [39] y ocasionando oligo/azoospermia [38]. La elevación de FSH se asocia a la presencia de TART, como reflejo de disfunción de la espermatogénesis. La LH por el contrario se inhibiría por el exceso de andrógenos, a no ser que las células de Leydig estén muy dañadas, disminuyendo la producción testicular de testosterona y su retroinhibición sobre LH. No se ha demostrado una correlación entre el tamaño adrenal y los TART, sugiriendo mecanismos multifactoriales [40]. El diagnóstico se realiza por ecografía testicular o RMN (Figura 1), dado que la palpación testicular tiene baja sensibilidad. Se recomienda realizar estudios precoces periódicos sobre todo si el control hormonal es subóptimo.

Consejo genético pregestacional

Es preciso realizar un correcto consejo genético al paciente y a la pareja. Teniendo en cuenta que la frecuencia de portadores en la población general de mutaciones graves de 21-hidroxilasa es aprox. 1:60, para una mujer afecta de HSC clásica el riesgo que tener un hijo/a afecto es 1:240 [16]. Una mujer con HSC-NC tendría un riesgo de 1:32 de concebir un feto con NC, si asumimos la frecuencia de portador de 1:16 [42,43]. Pero teniendo en cuenta que un 33% de NC son heterocigotos compuestos, la probabilidad de que una madre NC tenga un bebé afecto de clásica se estima en 1:720 [44-47].

El estudio de la pareja es pues clave para establecer el riesgo del feto de portar HSC-C y proponer el tratamiento con DXM a la madre. También es fundamental en los programas de reproducción asistida realizar el cribado genético de los progenitores para 21-hidroxilasa. Se han reportado bebés con forma clásica de gestaciones por IVF con gametos autólogos, ovocitos o esperma donado [41].

Optimización del tratamiento corticoide

Clásica

Casi todas las pacientes con CAH clásica requieren tratamiento corticoide para ovular; de hecho, las primeras gestaciones reportadas coinciden con la introducción del tratamiento con cortisona en los años 1950 [48]. En las formas pierde sal es preciso la substitución también de mineralocorticoides (fludro-

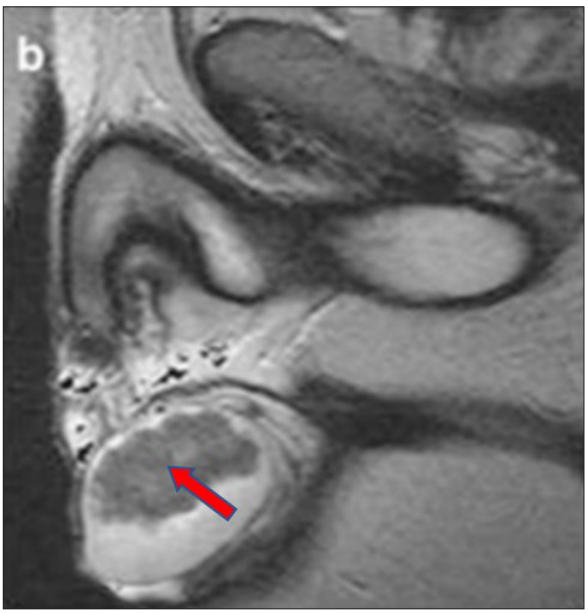


Figura 1. RM (ponderada en T2). Corte longitudinal, apreciando tumor testicular (TART) en forma de imagen heterogénea con señal de baja intensidad en T2, que desplaza el tejido testicular normal [76].

cortisona) [49], no obstante, también se emplea en las formas SV para reducir la dosis de glucocorticoides y favorecer la fertilidad [50]. Aunque algunas pacientes ovularán bajo su terapia de mantenimiento habitual otras requerirán una dosis adicional para suprimir la producción andrógenos y de progesterona. No se ha establecido una pauta estándar de corticoterapia. Algunos médicos prefieren la hidrocortisona fraccionada en 3 dosis, entre 15-35 mg diarios. La pauta reversa (mayor dosis a hora de acostarse) no está demostrada que llegue a suprimir la ACTH matutina. La hidrocortisona de acción prolongada disponible en el mercado (Plenadren®) no suprime la ACTH matutina, a la espera de los resultados con una presentación de liberación modificada (Chronocort®) y de si ofrecería ventajas de cara a la gestación.

Es frecuente el cambio a prednisona (PDN) o prednisolona en adultos, dada la vida media más larga, que permite dos dosis diarias. Se atribuye mayor supresión de ACTH, pudiendo favorecer la ovulación. En el periodo de optimización se ha usado con éxito prednisolona dividido en 3 tomas diarias, para mantener la ACTH y andrógenos frenados [2].

La DXM se reservaría en determinadas situaciones, dado que no es inactivada por el enzima 11beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 2, y pasa la barrera placentaria.

En caso de no alcanzar gestación a pesar de ciclos ovulatorios, se recomienda medir la progesterona en fase folicular. Cabría aumentar los GC para disminuir la progesterona unos niveles descritos de <2 nmol/L (<0,6 ng/mL) [17].

No clásica

Estos pacientes presentan suficiente producción de cortisol y aldosterona, por lo que el objetivo del tratamiento con corticoides es suprimir el exceso de andrógenos en caso de hiperandrogenismo severo o infertilidad. La efectividad del tratamiento está reconocida desde los años 70 [1]. No hay consenso sobre el tipo de glucocorticoide ideal, y algunos grupos optan por dosis muy bajas de DXM (incluso 0,25 mg/48h) [51] y posterior cambio a glucocorticoide que no pase la placenta. Otros endocrinos optan por prednisona [52] o por hidrocortisona (aprox. 20-30 mg/d) [53].

Es una práctica habitual mantener los glucocorticoides en la gestación hasta el parto, debido a que se asocia a menor tasa de aborto según estudios retrospectivos [14,47].

Adrenalectomía

Hay varios casos publicados en que la adrenalectomía ha facilitado el inicio o reaparición de menstruación, y también la gestación [54-57]. No obstante, a pesar de mejorar la calidad de vida en algunos casos, en la bibliografía la adrenalectomía es considerada una práctica controvertida. La guía de la Endocrine Society en 2010 restringía este abordaje a casos seleccionados que fracasen a tratamiento médico, especialmente en mujeres con forma C pierde sal e infertilidad. Sin embargo, en 2018 no la recomiendan por los problemas que pueden aflorar en el seguimiento, como son las crisis adrenales. En algunos casos la secreción de ACTH puede verse marcadamente elevada, ocasionando hiperpigmentación llamativa y crecimiento de restos adrenales tumorales en los ovarios, testiculares, retroperitoneales. El riesgo de la falta cumplimiento terapéutico ha de sopesarse previo a la cirugía y ha de comprometerse a seguir el tratamiento substitutivo adrenal para evitar una crisis adrenal [55].

Manejo de TART

El tratamiento con glucocorticoide potente de vida media larga que inhiba ACTH suele reducir el tamaño de estos tumores y, en estadíos precoces, restaurar la espermatogénesis y la fecundación [58-60]. Se emplea dexametasona, a menudo con pauta reversa [61], pero sin constar una dosis establecida. Se debe sopesar el beneficio frente efectos secundarios cushingoides indeseables. Se recogen dosis de 0,5-1mg diarios, aunque algún autor administró 3 mg/d durante las primeras semanas. Debido a que se han encontrado también receptores de angiotensina II, es habitual tratar concomitantemente con dosis generosas de mineralocorticoides [62].

La cirugía de los TART se ha reportado segura y con mejoría de las molestias locales, sin embargo, no se logró restaurar la función gonadal, al menos en casos avanzados [60,63]. En todo caso, la detección precoz nos indicará la necesidad de un tratamiento corticoide más supresor, con el objetivo de evitar la afectación de la espermatogénesis. Sería recomendable la congelación de esperma, si existe evidencia de TART, antes de que afecte la espermatogénesis [39].

A nivel de técnicas de reproducción asistida se ha podido recuperar esperma al tiempo de la cirugía en bloque del TART, criopreservar, y usarlo para FIV/ICSI [50]. Dado que puede tratarse de una azoospermia obstructiva si el TART bloquea el hilio, es factible realizar una aspiración de esperma asociada a una técnica de reproducción asistida [64].

Otros tratamientos. Clomifeno. Inhibidores aromatasa. Reproducción asistida

El clomifeno es un antiestrógeno que estimula las gonadotrofinas, al disminuir la retroalimentación negativa del eje HT-HF-gonadal. En la bibliografía se reportan numerosos casos en que este tratamiento sencillo oral ha facilitado la ovulación y gestación en pacientes con HSC [52]. Se recogen varias pautas entre 50-150

mg/d durante 5 días, pudiendo requerir varios ciclos [65]. En varones también se ha utilizado con éxito [66]. Prácticamente no existe información sobre el uso de Letrozol para la infertilidad en HSC, pero su beneficio está demostrado en PCOS [67].

Las técnicas de reproducción asistida son válidas para casos que no respondena medidas no invasivas. Debido a la rareza de la enfermedad y a los escasos casos tratados con RA no podemos interpretar si alguna pauta se adivina preferencial.

Ajuste de tratamiento corticoide intragestación y en el periparto

Durante la gestación se recomienda continuar con la dosis pregestacional de HC/PDN y fludrocortisona [68]. Similar a otras causas de insuficiencia adrenal es habitual aumentar la dosis de glucocorticoides en tercer trimestre debido a un mayor aclaramiento del cortisol. El tratamiento gluco y mineralocorticoide deberá ser ajustado principalmente según síntomas y signos, dado que no disponemos de parámetros bioquímicos finos para titular la dosis. Durante la gestación aumentan gradualmente la SHBG i CBG, aumentando los niveles de andrógenos y cortisol. La 17-hidroxiprogresterona se encuentra normalmente elevada por lo que no está indicada para la monitorización. Es importante recordar que las SHBG y la aromatización placentaria protegen al feto del efecto virilizante de los andrógenos maternos. Se deberá realizar cribado de DM gestacional en primer y segundo trimestre [6].

En la mayoría de casos el parto puede ser vaginal, únicamente si anatomía genital desfavorable puede requerir cesárea programada. No obstante, se reporta que hasta un 70% de mujeres tuvieron un parto por cesárea [2], pero sin analizar qué factores fueron determinantes. En general se describen pocos problemas obstétricos, reflejado en la serie de Lo et al. [69] que revisa 105 gestaciones en 73 mujeres con HSC-C.

En el trabajo de parto y alumbramiento, es mandatorio administrar dosis de estrés de glucocorticoide. No existen estudio controlados sobre las dosis óptimas, habitualmente Hidrocortisona 50-100 mg/6h, acompañado de sueroterapia.

Por el contrario, en las NC que conciben sin tratamiento esteroideo, no hay indicación administrarlo en la gestación, aunque se discute si sería conveniente en las NC con andrógenos séricos elevados dado que se han implicado como factor de riesgo de aborto temprano [70,71].

Tratamiento prenatal con Dexametasona

El objetivo del tratamiento con DXM durante la gestación es prevenir la virilización de los genitales externos del feto femenino con forma C de HSC [71]. La dosis recomendada es 20 µg/kg diarios dividido en tres dosis basado en el peso pregestacional de la madre con un máximo de 1,5 mg diarios. Es fundamental iniciar antes de la 9ª semana de gestación. Si feto es varón o el estudio genético fetal (biopsia coriónica) no es compatible con mutaciones graves, se suspende la DXM. La indicación incluiría que ambos padres sean portadores de mutación grave. Es imprescindible la disponibilidad de un análisis genético rápido y de gran calidad, así como pruebas para determinar el sexo fetal lo antes posible (cromosoma Y del DNA fetal en sangre materna). No obstante, según la guía de la Endocrine Society en 2018 [54] ha de considerarse un tratamiento experimental a realizar bajo comités institucionales en determinados centros, con el fin de recoger datos para determinar riesgo-beneficio [51,72]. Para la madre suele generar efectos secundarios tipo estrías, DM gestacional. Para el feto en general se considera seguro [51], pero los efectos de DXM sobre el desarrollo cerebral son poco conocidos, sin olvidar que se exponen fetos no afectos innecesariamente [74].

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Rosenwaks Z, Lee PA, Jones GS, Migeon CJ, Wentz AC. An attenuated form of congenital virilizing adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1979;49(3):335-9.

2. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(6):833-7.

3. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med. 1987;316(4):178-82.

4. Jääskeläinen J, Kiekara O, Hippeläinen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. J Endocrinol Invest. 2000;23(1):23-7.

5. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):5110-21.

6. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod Oxf Engl. 2008;23(7):1607-13.

7. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. Endocr J. 2004;51(1):31-6.

8. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapçioğlu D, Baştemir M, Güllü S. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. Endocr J. 2003;50(6):815-23.

9. New MI, Ghizzoni L, Meyer-Bahlburg H, Khattab A, Reichman D, Rosenwaks Z. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2019;111(1):13-20.

10. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74(3):635-9.

11. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1182-90.

12. Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J. Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. J Endocrinol Invest. 1991;14(3):237-40.

13. Dumic M, Ille J, Zunec R, et al. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency in Croatia. J Pediatr Endocrinol Metab JPEM. 2004;17(2):157-64.

14. Meyer-Bahlburg HF. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(6):1844-7.

15. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CRJ, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. J Urol. 2008;179(2):634-8.

16. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev. 1995;16(3):322-53.

17. Helleday J, Siwers B, Ritzén EM, Carlström K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(4):933-6.

18. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(3):1102-6.

19. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. Arch Sex Behav. 2006;35(6):667-84.

20. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or nonclassical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. Arch Sex Behav. 2008;37(1):85-99.

21. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Prog Horm Res. 1980;36:53-88.

22. Melrose P, Gross L. Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. Endocrinology. 1987;121(1):190-9.

23. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogynism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(5):1328-33.

24. Dunaif A. Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in the polycystic ovary syndrome? J Clin Endocrinol Metab. 1986;63(1):215-21.

25. Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(6):1288-92.

26. Jia XC, Kessel B, Welsh TH, Hsueh AJ. Androgen inhibition of follicle-stimulating hormone-stimulated luteinizing hormone receptor formation in cultured rat granulosa cells. Endocrinology. 1985;117(1):13-22.

27. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J Clin Invest. 1998;101(12):2622-9.

28. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(8):2951-6.

29. Rae MT, Price D, Harlow CR, Critchley HOD, Hillier SG. Glucocorticoid receptor-mediated regulation of MMP9 gene expression in human ovarian surface epithelial cells. Fertil Steril. 2009;92(2):703-8.

30. Crocker MK, Barak S, Millo CM, et al. Use of PET/CT with cosyntropin stimulation to identify and localize adrenal rest tissue following adrenalectomy in a woman with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):E2084-2089.

31. Tiosano D, Vlodavsky E, Filmar S, Weiner Z, Goldsher D, Bar-Shalom R. Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropin hypersecretion following adrenalectomy. Horm Res Paediatr. 2010;74(3):223-8.

32. Wilkins L, Fleischmann W, Howard JE. Macrogenitosomia precox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and death from corticoadrenal insufficiency case report. Endocrinology. 1940;26(3):385-95.

33. Vanzulli A, DelMaschio A, Paesano P, et al. Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US findings. Radiology. 1992;183(2):425-9.

34. Willi U, Atares M, Prader A, Zachmann M. Testicular adrenal-like tissue (TALT) in congenital adrenal hyperplasia: detection by ultrasonography. Pediatr Radiol. 1991;21(4):284-7.

35. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(12):4583-9.

36. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(12):5721-8.

37. King TFJ, Lee MC, Williamson EEJ, Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):830-6.

38. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):3070-8.

39. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus ARMM, Sweep FCGJ, Hulsbergen-van de Kaa CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. Fertil Steril. 2008;89(3):597-601.

40. Reisch N, Scherr M, Flade L, et al. Total Adrenal Volume But Not Testicular Adrenal Rest Tumor Volume Is Associated with Hormonal Control in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2065-72.

41. Ezquieta B, Alonso M, Alvarez E, Arnao DR, Rodríguez A, Siguero JPL. Should 21-hydroxylase deficiency genotyping be considered in assisted reproductive technology programs? Fertil Steril. 2007;88(5):1437.e5-11. doi: http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.030. [Epub 2007 May 4].

42. Baumgartner-Parzer SM, Nowotny P, Heinze G, Waldhäusl W, Vierhapper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle European population. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(2):775-8.

43. Sherman SL, Aston CE, Morton NE, Speiser PW, New MI. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet. 1988;42(6):830-8.

44. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. Mol Genet Metab. 2000;71(3):527-34.

45. Deneux C, Tardy V, Dib A, et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):207-13.

46. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(9):490-8.

47. Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3451-6.

48. Leichter SB, Jacobs LS. Normal gestation and diminished androgen responsiveness in an untreated patient with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1976;42(3):575-82.

49. Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, Keller E, Willgerodt H. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. Fertil Steril. 2004;81(5):1314-21.

50. Kavoussi PK, Summers-Colquitt RB, Odenwald KC, Kressin M, Kavoussi KM, Pool TB, et al. Sperm retrieval and concomitant tumor resection in azoospermic men with congenital adrenal hyperplasia and bilateral testicular adrenal rest tumors: a case report. J Assist Reprod Genet. 2016;33(4):545-8.

51. Fernández-Balsells MM, Muthusamy K, Smushkin G, et al. Prenatal Dexamethasone Use For The Prevention Of Virilization In Pregnancies At Risk For Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A Systematic Review And Meta-Analyses. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73(4):436-44.

52. Birnbaum MD, Rose LI. The partial adrenocortical hydroxylase deficiency syndrome in infertile women. Fertil Steril. 1979;32(5):536-41.

53. Trakakis E, Dracopoulou-Vabouli M, Dacou-Voutetakis C, Basios G, Chrelias C, Kassanos D. Infertility reversed by glucocorticoids and full-term pregnancy in a couple with previously undiagnosed nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2011;96(4):1048-50.

54. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-88.

55. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):2993-8.

56. Gmyrek GA, New MI, Sosa RE, Poppas DP. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics. 2002;109(2):E28.

57. Ogilvie CM, Rumsby G, Kurzawinski T, Conway GS. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. Eur J Endocrinol. 2006;154(3):405-8.

58. Nicopoullos JDM, Ramsay JWA, Cassar J. From zero to one hundred million in six months: the treatment of azoospermia in congenital adrenal hyperplasia. Arch Androl. 2003;49(4):257-63.

59. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4205-14.

60. Collet T-H, Pralong FP. Reversal of primary male infertility and testicular adrenal rest tumors in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2013-4.

61. Cunnah D, Perry L, Dacie JA, et al. Bilateral testicular tumours in congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. Clin Endocrinol (Oxf). 1989;30(2):141-7.

62. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FCGJ, et al. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3674-80.

63. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):612-5.

64. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes: case report. Hum Reprod Oxf Engl. 2001;16(2):263-7.

65. Laohaprasitiporn C, Barbieri RL, Yeh J. Induction of ovulation with the sole use of clomiphene citrate in late-onset 21-hydroxylase deficiency. Gynecol Obstet Invest. 1996;41(3):224-6.

66. Yang R, Fefferman R, Shapiro C. Reversible infertility in a man with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2005;83(1):223-5.

67. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD010287.

68. White PC. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. J Clin Invest. 2006;116(4):872-4.

69. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(1):207-29.

70. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. Fertil Steril. 1998;69(4):682-90.

71. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatore B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100(4):348-52.

72. Rijk Y, van Alfen-van der Velden J, Claahsen-van der Grinten HL. Prenatal Treatment with Dexamethasone in Suspected Congenital Adrenal Hyperplasia and Orofacial Cleft: a Case Report and Review of the Literature. Pediatr Endocrinol Rev PER. 2017;15(1):21-5.

73. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol. 2012;167(1):103-10.

74. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? Eur J Endocrinol. 2008;159(3):309-16.

75. World Health Organization, editor. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 271 p.

76. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Sweep FCGJ, Hermus ARMM. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(2):209-20.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.594

Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia

Endocrine late effects of childhood cancer treatment

Nerea Itza Martín[1], Cristina Mora Palma[1], Isabel González-Casado[2]

[1]*Facultativo Especialista de Área. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid*
[2]*Jefe de Servicio. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

Resumen

La supervivencia de los pacientes oncológicos ha aumentado significativamente en las últimas décadas coincidiendo con la aparición nuevas opciones terapéuticas. Las secuelas endocrinológicas son los trastornos más comunes observados después de tratamientos oncológicos, afectando al 40-60% de los supervivientes de cánceres infantiles y pudiendo aparecer años después de finalizar el tratamiento.

La disfunción gonadal primaria, las alteraciones de la glándula tiroidea y del eje hipotálamo-hipofisario o las complicaciones óseas y metabólicas, son los trastornos que se observan con mayor frecuencia. El tratamiento con radioterapia constituye el factor de riesgo principal para el desarrollo de disfunción hormonal y para la aparición de neoplasias en la glándula irradiada.

Identificar a los pacientes de riesgo, así como realizar un seguimiento multidisciplinar, es esencial para asegurar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

Abstract

The number of surviving patients after initial cancer diagnosis has increased during the last decades due to improvements in the treatment of oncological diseases. Endocrine disorders are the most common late effects of cytotoxic therapies affecting up to 40 to 60 percent of survivors of childhood cancers and may appear years after the end of treatment.

Primary gonadal dysfunction, thyroid gland abnormalities, hypothalamic-pituitary axis disorders, and bone and metabolic complications, are some of the most frequently observed late effects. Radiotherapy is the main risk factor for developing hormone dysfunction and neoplasms in the irradiated gland.

It is important to identify these patients, and continue with an interdisciplinary care in order to ensure an early diagnosis and treatment.

Introducción

Gracias al avance del tratamiento oncológico, la supervivencia del cáncer infantil se ha incrementado de manera significativa en los últimos años. El aumento de la esperanza de vida ha permitido identificar morbilidades que aparecen a largo plazo como consecuencia del tratamiento recibido (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, etc.) [1].

Las alteraciones endocrinológicas se encuentran entre los efectos secundarios tardíos más comunes, afectando al 40-60% de los pacientes oncológicos que sobreviven a la enfermedad [2]. Principalmente se afecta el eje hipotalámico-hipofisario, la glándula tiroidea y la función gonadal, aunque se han descrito complicaciones metabólicas y óseas tardías en pacientes expuestos a ciertos regímenes de tratamiento [1].

Las directrices internacionales recomiendan una vigilancia de por vida de las funciones endocrinológicas en los supervivientes al cáncer infantil (Tabla 1 y Tabla 2). Se recomienda el seguimiento por un equipo multidisciplinar de oncólogos, endocrinólogos y otros especialistas con el fin de garantizar el diagnóstico y el tratamiento precoz de los posibles efectos tardíos [1,2].

Mecanismo del daño inducido

Alteraciones secundarias a radioterapia

El daño inducido por la radiación en los órganos endocrinos es multifactorial. La susceptibilidad individual y otros factores como la dosis de radiación, la edad o el sexo del paciente determinan el grado de afectación en cada caso [3,4].

Tabla 1. Alteración del eje hipotálamo-hipofisario en pacientes oncológicos.

Efecto secundario	Localización anatómica del daño	Tratamiento oncológico	Test de screening y frecuencia
Déficit de GH	Eje hipotálamo-hipofisario (HH)	RC (cualquier dosis) o RC > o igual a 18Gy. Cirugía en región HH.	Mediciones de talla según curvas de crecimiento cada 6 meses. Test de estímulo de GH.
Déficit de LH/FSH	HH	RC > o igual a 30-40 Gy. Cirugía en región HH. Todos los supervivientes.	Exploración física con estadío de Tanner. Niveles basales en niños a los 14 años de: LH,FSH y testosterona y en niñas a los 13 años: LH,FSH y estradiol.
Pubertad precoz	HH	RC (cualquier dosis) o RC > o igual a 18 Gy.	Exploración física con estadío de Tanner cada 6 meses.
Hiperprolactinemia	HH	RC (cualquier dosis) o RC > o igual a 140 Gy.	Extraer niveles de PRL en pacientes sintomáticos.
Déficit de TSH	HH	RC > o igual a 30-40 Gy. Cirugía en región HH.	Medición anual de TSH y T4. Considerar monitorizar cada 6 meses en periodos de rápido crecimiento.
Déficit de ACTH	HH	RC > o igual a 0-40 Gy. Terapia glucocorticoidea crónica.	Medición basal anual de cortisol a las 08:00 am o realizar test de ACTH/CRH.
Diabetes insípida	HH	Cirugía en región HH. Tumores que infiltran el área HH.	Si clínicamente está indicado: medición de Na en plasma y orina, osmolaridad plasmática. Test de deprivación de agua.

Selección de las últimas guías clínicas [1]. RC: radioterapia intracraneal.

La radiación puede generar daño celular directo, produciendo disfunción o muerte celular, o inducir daño en el ADN, produciendo inestabilidad genómica, reordenamientos cromosómicos y transformación celular [5].

La radioterapia aumenta además los riesgos de neoplasia maligna secundaria (NMS). El riesgo de NMS inducida por radiación depende en gran medida el tipo de la radiación, la dosificación y precisión, siguiendo una curva acampanada con un riesgo decreciente a dosis muy altas debido a la atrofia completa del tejido [6].

Los niños son más sensibles a la radiación que los adultos y tienen un mayor riesgo relativo de cáncer debido a la mayor radiosensibilidad de los órganos en desarrollo y la mayor esperanza de vida posterior a la exposición [7].

Alteraciones secundarias a quimioterapia

Los agentes quimioterapéuticos están asociados a complicaciones endocrinas agudas y tardías. La eficacia terapéutica de la quimioterapia se logra, al menos en parte, a través del daño del ADN que afecta a las células tumorales. Este daño también puede provocar la muerte o alteraciones en el tejido endocrino, provocando una disfunción glandular [8].

Factores como la tasa de división celular, la ruta biosintética dirigida, así como la distribución farmacológica del agente quimioterapéutico pueden determinar el grado de afectación o la gravedad del daño generado [9].

Secuelas endocrinológicas del tratamiento (Tabla 3)

1. Alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario

Los tratamientos oncológicos pueden provocar déficits en hormonas sintetizadas y/o liberadas por el hipotálamo o la hipófisis. Los pacientes que más frecuentemente presentan disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, son aquellos que han recibido radioterapia craneal (RC) o se han sometido a cirugía del área hipotálamo hipofisaria. Por el contrario, no está claro si la quimioterapia es una causa importante de disfunción hipofisaria. Hay estudios que muestran una posible afectación de la hormona de crecimiento (GH)

Tabla 2. Cribado de posibles alteraciones endocrinológicas secundarias a tratamiento oncológico.

Efecto secundario	Localización anatómica del daño	Tratamiento oncológico	Test de screening y frecuencia
Disfunción tiroidea	Glándula tiroidea	Radiación sobre la glándula. (incluyendo I-131) Inhibidores de la tirosina quinasa.	Medición anual de TSH y T4L + ecografía tiroidea. Considerar monitorizar cada 6 meses en periodos de rápido crecimiento.
Disfunción ovárica	Ovarios	Radiación sobre la glándula. Efectos secundarios del tratamiento con: agentes alquilantes, cisplatino y nitrosoureas.	Exploración física con estadío de Tanner. Niveles basales de LH y FSH a los 13 años y posteriormente si indicación clínica.
Disfunción testicular	Testículos	Radiación sobre la glándula. Efectos secundarios del tratamiento con: agentes alquilantes, cisplatino y nitrosoureas.	Exploración física con estadío de Tanner. Niveles basales de LH y FSH a los 14 años y posteriormente si indicación clínica.
Osteoporosis	Otros	Radioterapia intracraneal. Efectos secundarios del tratamiento con: metotrexato o glucocorticoides.	DXA basal y posteriormente en el seguimiento a largo plazo.
Diabetes mellitus	Otros	Radiación abdominal o corporal total.	Medición anual de la glucosa plasmática.

Tabla 3. Efectos secundarios endocrinológicos de la terapia oncológica.

	RT intra-craneal	RT total	RT local: tiroides, gónadas	Agentes alquilantes	Metales pesados	Antimeta-bolitos	Corticoi-des	TMO
Déficit de GH	+	+						
Hipotiroidismo	+	+	+	+				
Hipertiroidismo			+	+				
Nódulo tiroideo/ cáncer	+	+	+	+				
Insuficiencia adrenal central	+							
Pubertad precoz	+			+				
Hipogonadismo	+	+	+	+	+			
Infertilidad	+	+	+	+	+			
Baja DMO Osteoporosis						+	+	+
Obesidad	+	+		+				
Síndrome metabólico	+			+				

RT: radioterapia, TMO: trasplante de progenitores hematopoyéticos. *La RT local en la glándula tiroidea, incluye RT intracraneal, orbitaria, infratemporal y nasofaríngea. La RT local en gónadas incluye región espinal lumbosacra, abdomen y pelvis (mujeres y pelvis y testículos en varones).

y hormona tirotropa (TSH), pero rara vez induce panhipopituitarismo [10].

La radioterapia craneal es el factor de riesgo principal para la aparición de alteraciones tardías de la función hipotálamo-hipofisaria [5]. Décadas después del tratamiento, se pueden observar imágenes en RMN cerebral compatibles con silla turca vacía con atrofia o hipoplasia hipofisaria, pudiendo asociar deficiencias hormonales. Más de la mitad de los pacientes expuestos a RC están afectados por al menos una deficiencia a los 25 años tras recibir el tratamiento [11,12].

Eje somatotropo

El eje somatotropo es el más vulnerable al daño por radiación, siendo el déficit de GH el trastorno más frecuente y precoz en pacientes tratados con RC. En los supervivientes de cáncer infantil, la irradiación craneal produce déficit de hormona de crecimiento del 51% al 100% de los pacientes [13]. Se observa tras dosis superiores a 18 Gy y puede aparecer ya en los 12 meses posteriores al tratamiento.

Se debe sospechar déficit de GH en niños y niñas con una velocidad de crecimiento disminuida. En los pacientes con antecedente de tumor del SNC y RC los niveles de IGF1 y BP3 no son buenos indicadores del estado de GH [14].

El tratamiento para el déficit de GH consiste en la administración de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH). Estudios recientes no describen un mayor riesgo de recurrencia del tumor primario en los pacientes que han recibido este tratamiento, aunque parece existir un riesgo aumentado de segundas neoplasias en relación posiblemente al antecedente de RC más que al tratamiento con rhGH [15]. Actualmente, los documentos de consenso, recomiendan un tiempo de espera mínimo de un año entre la remisión de la enfermedad y el inicio de la terapia con rhGH para confirmar que no existe una recurrencia temprana [1].

Eje corticotropo

La deficiencia de ACTH aparece hasta en el 30% de los pacientes con antecedente de RC, pudiendo ocurrir hasta décadas después de la irradiación. Se asocia con dosis de radiación superiores a 30 Gy. El riesgo se incrementa si existen otros déficits hormonales hipotalámicos-hipofisarios.

Los pacientes con déficit de ACTH pueden presentar síntomas de fatiga, disminución de la ganancia ponderal y/o hipoglucemia. Los niveles plasmáticos altos o normales de cortisol por la mañana (08:00 am) pueden ayudar a excluir un déficit de ACTH, siendo necesario un test de estímulo para el diagnóstico definitivo [1].

En casos de déficit de ACTH, es necesario iniciar tratamiento con hidrocortisona a dosis de 8-10 mg/m²/d.

Eje gonadotropo

En la infancia, la afectación de las gonadotropinas tras la RC puede manifestarse como un hipogonadismo central (déficit de FSH y LH) dando lugar a una pubertad retrasada o detenida; o como una activación precoz del eje produciendo una pubertad precoz central.

El 35% de los pacientes con antecedente de RC pueden presentar hipogonadismo central hasta décadas después de finalizar el tratamiento [16], principalmente si recibieron dosis de RC superiores a 30-40 Gy [17]. Así mismo, hay un porcentaje de casos que pueden cursar con pubertad precoz (hasta el 12% de supervivientes de tumores cerebrales según un estudio reciente [17]).

La pubertad precoz central se debe sospechar en niñas que han iniciado del desarrollo puberal antes de los 8 años y en niños antes de los 9 años. Por el contrario, se debe descartar deficiencia de FSH/LH en niñas que no han iniciado la telarquia con 13 años y niños con un volumen testicular inferior a 4 cc con 14 años.

Los adultos que han alcanzado la madurez sexual, pueden desarrollar también alteraciones secundarias al tratamiento oncológico en la infancia por déficit de LH/FSH. En las mujeres, puede aparecer amenorrea secundaria, y en varones disminución de la libido o disfunción eréctil. El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo debe sospecharse en pacientes adultos de riesgo con niveles disminuidos de testosterona (<200 ng/dL) y niveles bajos o normales de LH y FSH, así como en mujeres con amenorrea secundaria y niveles de estradiol bajos con FSH normal o disminuida. Los pacientes que han recibido radiación intracraneal mayor de 30 Gy precisan controles de por vida.

El tratamiento en los casos de pubertad precoz consiste en bloquear la pubertad mediante la administración de análogos de la GnRH de forma IM cada 28 días.

En casos de hipogonadismo hipogonadotropo, el tratamiento se basa en administrar la terapia hormonal sustitutiva con esteroides sexuales.

Eje tirotropo

La afectación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo es la que aparece en menor frecuencia. El hipotiroidismo central (producido por déficit de TSH) se suele presentar como parte de otras deficiencias hipofisarias [1].

Se diagnostica en aproximadamente el 10% de pacientes después de la irradiación craneal [18], sobre todo tras dosis de radiación superiores a los 30-40 Gy y se establece por la presencia de una T4L baja con niveles bajos o normales de TSH [17].

En los casos en los que se detecte déficit de TSH, es necesario iniciar tratamiento con Levotiroxina a dosis sustitutiva en función de los niveles de T4 libre.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia responde a una liberación hipotalámica reducida de dopamina y se observa con mayor frecuencia en adultos con antecedente de RC a dosis altas (>40 Gy) [15].

Se recomienda realizar medición de prolactina ante sospecha clínica (aparición de galactorrea, alteraciones menstruales…).

Déficit ADH

La deficiencia de hormona antidiurética o diabetes insípida central es infrecuente en estos pacientes. Está asociada generalmente a lesiones tumorales infiltrantes, o al trauma secundario a las intervenciones quirúrgicas en el área hipotálamo-hipofisaria, más que al tratamiento con radioterapia o quimioterapia [1].

Los pacientes con diabetes insípida, pueden presentar poliuria, nicturia, enuresis y secundariamente polidipsia. No se recomienda realizar test de cribado en pacientes asintomáticos, aunque si existe sospecha clínica, se debe realizar un test diagnóstico y determinar la concentración plasmática de sodio junto con osmolaridad en plasma y orina [2].

En casos de déficit de ADH, es necesario iniciar tratamiento con desmopresina.

2. Alteraciones tiroideas

La irradiación directa de la glándula tiroidea puede inducir lesiones agudas y/o cambios funcionales crónicos como se describe a continuación.

Hipotiroidismo primario (HP)

Es la alteración tiroidea que aparece con mayor frecuencia. Los pacientes que han recibido radiación directamente sobre la cabeza y/o el cuello, o sobre la región supraclavicular o torácica, tienen riesgo de padecer HP y disfunción tiroidea secundaria [1].

El principal factor de riesgo lo constituye la radiación corporal total, intracraneal o cervical a dosis superiores a 10 Gy [19]. El riesgo se incrementa a mayor dosis de radiación recibida y cuanto más tiempo pasa después de acabar el tratamiento.

Otros factores de riesgo incluyen radiomarcadores, inhibidores de la tirosina quinasa, tratamientos de quimioterapia adyuvante, sexo femenino, raza blanca y mayor edad al diagnóstico.

Se han descrito latencias de hasta 7-8 años para la aparición de HP, por lo que es necesario realizar, a largo plazo, niveles de TSH y T4L anualmente en el grupo de pacientes de riesgo.

Hipertiroidismo

Alteración mucho menos frecuente que el hipotiroidismo primario en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos. El factor de riesgo principal es la radiación de la glándula tiroidea.

Nódulos tiroideos

Los pacientes tratados con radioterapia corporal total, cráneo-espinal o localizada en cabeza y cuello, tienen más riesgo de desarrollar nódulos tiroideos, tanto benignos como malignos.

La aparición de nódulos tiroideos y/o cáncer de tiroides se asocia con dosis de 20 a 29 Gy, disminuyendo el riesgo con dosis superiores a 30 Gy debido al efecto de destrucción celular. El riesgo es mayor para los niños menores de 5 años [1].

Los nódulos tiroideos pueden aparecen hasta 10-20 años después del tratamiento con radioterapia, por lo que el seguimiento de estos pacientes debe realizarse a largo plazo. No existe un consenso bien establecido, pero se recomienda realizar un examen físico anual con palpación cuidadosa de la glándula tiroidea y ecografía cervical en los casos en los que la exploración física sea dudosa o esté alterada [1].

3. Disfunción gonadal primaria

De manera independiente a la alteración de la síntesis de gonadotropinas secundaria al daño hipotálamo-hipofisario, los niños/as supervivientes de cáncer en la infancia pueden presentar disfunción gonadal primaria por disfunción testicular u ovárica.

Disfunción testicular

La mayoría de las insuficiencias gonadales primarias en varones se deben al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia [20], pudiéndose afectar las células de Leydig, de Sertoli o ambas.

Disfunción de las células de Leydig

El daño a las células de Leydig produce deficiencia de andrógenos y afecta a la inducción y al mantenimiento de la pubertad en la infancia, impidiendo el desarrollo

de los caracteres sexuales masculinos y alterando la función sexual [1].

Las células de Leydig son propensas al daño por radiación (aunque toleran dosis más altas que las células de Sertoli). El riesgo de afectación está directamente relacionado con la dosis de radiación recibida y es inversamente proporcional a la edad de inicio del tratamiento.

La función de la célula de Leydig generalmente no se afecta después de la exposición a quimioterapia gonadotóxica (ciclofosfamida, procarbazina, clorambucilo o cisplatino) [21]. Sin embargo, puede aparecer deficiencia subclínica leve de testosterona tras dosis altas de ciertos tratamientos, o afectación más frecuente tras el tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia [1].

Disfunción de las células de Sertoli

El daño de estas células puede producir oligospermia o azoospermia debido a la alteración en el soporte estructural y metabólico que ejercen durante la espermatogénesis.

La sensibilidad de las células de Sertoli a la radioterapia es muy alta por lo que pueden generarse alteraciones de la espermatogénesis con dosis bajas de radiación testicular (0,1 Gy).

La toxicidad de las células de Sertoli inducida por la quimioterapia se debe especialmente al uso de agentes alquilantes en la etapa puberal, principalmente: mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, procarbacina, busulfan, melfalán y cisplatino [1].

En los niños supervivientes que recibieron tratamiento antes de la pubertad, se recomienda la evaluación (cada 6-12 meses) del desarrollo puberal hasta su madurez sexual, mediante la estadificación de Tanner y la determinación del volumen testicular [1].

La disfunción testicular se debe sospechar en niños con pubertad retrasada, enlentecimiento puberal o en adultos si aparece disminución de la libido, disfunción eréctil, disminución de la densidad mineral ósea y/o de la masa muscular. Se deben realizar análisis de testosterona, LH y FSH en los casos de sospecha clínica y al inicio de la pubertad en todos los varones que han recibido dosis de radioterapia testicular y en regiones próximas, superiores a 20 Gy.

Disfunción ovárica

En las niñas, la función ovárica y reproductiva puede afectarse tras la cirugía (oovorectomía), aunque la mayor afectación aparece tras los efectos tóxicos de la radioterapia, la quimioterapia o su combinación [1]. Como consecuencia, pueden aparecer trastornos del desarrollo puberal, fallo ovárico prematuro (FOP), infertilidad y/o afectación de la función uterina a largo plazo.

El fallo ovárico primario (FOP) resulta en un fracaso en la producción de estrógenos y en la alteración de la síntesis de ovocitos. La incidencia acumulada del FOP en supervivientes a los 40 años es del 8% [15].

El tratamiento con fármacos citotóxicos inhibe el crecimiento de los folículos ováricos [22] e incluso se describe en algunos estudios una disminución del número de folículos tras tratamiento con quimioterapia [23].

La radioterapia ovárica o en regiones próximas como médula, pelvis, abdomen, vagina, vejiga o ganglios linfáticos inguinales, incrementa el riesgo de FOP. El posible daño también es mayor dependiendo de la dosis y edad en la que se recibe la terapia inicial (en prepúberes, dosis tan bajas como 5 Gy pueden afectar a la función ovárica a largo plazo) [1].

Es preciso monitorizar los niveles de estradiol, LH y FSH durante el periodo puberal, así como la progresión de los estadios de Tanner en todas las niñas que han recibido tratamientos oncológicos susceptibles de producir disfunción ovárica. En adolescentes y adultas, la medición de los niveles de progesterona en la fase lútea permite la evaluación de los ciclos ovulatorios.

Se debe sospechar disfunción ovárica en casos de retraso puberal, amenorrea primaria o secundaria o ciclos irregulares. En estos casos, los estudios analíticos (estradiol, LH y FSH) son necesarios para confirmar el diagnóstico.

3. Alteraciones del crecimiento

El crecimiento lineal de los niños que han tenido neoplasias en la infancia, está condicionado por una serie de factores.

Factores de riesgo no endocrinológicos

La radioterapia induce un daño directo sobre el cartílago de crecimiento, sobre todo en el cartílago vertebral [19]. Los pacientes que han recibido radioterapia abdominal, espinal o corporal total presentan un crecimiento vertebral anómalo, que se hace más manifiesto en el periodo puberal. Así mismo, varios estudios constatan, una disminución del crecimiento durante el tratamiento quimioterápico con talla final disminuida, en los pacientes con antecedente de leucemia linfoblástica aguda [1,15].

Factores de riesgo endocrinológicos

Entre las causas endocrinológicas de talla baja se encuentran el déficit de GH, la pubertad precoz central no tratada y el hipotiroidismo.

Se recomienda controlar el peso y la talla cada 6 meses en todos los pacientes que han recibido tratamiento oncológico en la infancia, teniendo en cuenta las gráficas de crecimiento de referencia [24].

4. Alteraciones en el metabolismo fosfocálcico

Los tratamientos oncológicos generan habitualmente una disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Los factores de riesgo más frecuentes son la infiltración tumoral ósea, el tratamiento con glucocorticoides o metotrexato, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el déficit de GH u hormonas sexuales, la mayor edad, el estilo de vida sedentario y la malnutrición [15,25].

En los pacientes con riesgo de presentar baja DMO, deben realizarse estudios densitométricos (DEXA: *Dual energy x-ray absorptiometry*), interpretando los resultados teniendo en cuenta la edad, talla, estadio puberal y z-scores, aunque no existe un acuerdo que determine los valores de z-scores en los está indicado el tratamiento médico [15].

En la mayoría de los niños, la densidad mineral ósea (DMO) se normaliza sin intervenciones específicas. La actividad física regular, la optimización de la ingesta de calcio y de los valores de vitamina D son suficientes en pacientes con DMO límite o baja.

5. Sobrepeso, obesidad y alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado

La obesidad se asocia a un incremento de recurrencia de tumores primarios y a un aumento de mortalidad en los supervivientes de neoplasias en la infancia.

Su causa es multifactorial y su prevalencia variable. Tienen más riesgo de presentar obesidad los pacientes que han recibido RC a dosis >20 Gy, las mujeres o los pacientes menores de 4 años de edad que han sido irradiados [15].

El déficit de GH y la radioterapia total, intracraneal o abdominal, predisponen a presentar un síndrome metabólico (hipertensión, dislipemia y obesidad central), lo que a su vez incrementa el riesgo de diabetes tipo 2 y ateroesclerosis.

Las guías clínicas de seguimiento a largo plazo de los pacientes pediátricos oncológicos, recomiendan evaluar la glucemia en ayunas y el perfil lipoproteico cada dos años en los pacientes que han recibido tratamientos con radioterapia [26].

El tratamiento se basa modificar el estilo de vida incrementando la actividad física y realizando una dieta hipocalórica. La terapia farmacológica, está reservada, para casos de resistencia a la insulina o diabetes tipo 2.

Conclusiones

a. Las alteraciones endocrinológicas son los efectos secundarios más frecuentes que se observan después de tratamientos oncológicos, afectando al 40-60% de los supervivientes de cánceres infantiles y pudiendo aparecer años después de finalizar el tratamiento.

b. La radioterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones hormonales y neoplasias en la glándula irradiada.

c. La disfunción gonadal, tiroidea y las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario son los trastornos más frecuentemente observados.

d. El abordaje multidisciplinar de estos pacientes, así como la realización de un correcto cribado para detectar posibles efectos secundarios tardíos, confieren gran importancia para el diagnóstico y tratamiento de estas alteraciones.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. Endocrine Reviews. 2019; 40(3):711-767. doi: https://doi.org/10.1210/er.2018-00092.

2. De Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. Lancet 2014; 383:1981.

3. Carter Y, Sippel RS, Chen H. Hypothyroidism after a cancer diagnosis: etiology, diagnosis, complications, and management. Oncologist. 2014;19(1):34-43.

4. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. Endocr Dev. 2009;15:1-24.

5. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. Oncogene. 2008;27 Suppl 2:S9-18. doi: https://doi.org/10.1038/onc.2009.349.

6. Shim G, Ricoul M, Hempel WM, Azzam EI, Sabatier L. Crosstalk between telomere maintenance and radiation effects: a key player in the process of radiation-induced carcinogenesis. Mutat Res Rev Mutat Res. 2014;S1383-5742(14)00002-7. doi: https:/doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.01.001.

7. Kutanzi KR, Lumen A, Koturbash I, Miousse IR. Pediatric exposures to ionizing radiation: carcinogenic considerations. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(11):E1057.

8. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. Nat Rev Cancer. 2007;7(3):192-201.

9. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. Endocr Rev. 1998;19(2):144-172.

10. Gan HW, Phipps K, Aquilina K, Gaze MN, Hayward R, Spoudeas HA. Neuroendocrine morbidity after pediatric optic gliomas: a longitudinal analysis of 166 children over 30 years. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(10):3787-3799.

11. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. J Clin Oncol. 2015;33(5):492-500.

12. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. JAMA. 2013;309(22):2371-2381.

13. Velentza L, Tolia M, Christakou C, et al. Addressing the postirradiation hypothalamic-pituitary endocrine abnormalities of brain tumors in pediatric patients. J BUON. 2017;22(5):1240-1245.

14. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. J Clin Oncol 2001; 19:480.

15. Casano Sancho P. Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(9):498-505. doi: https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.006.

16. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(3):372-379.

17. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328:87.

18. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006;107(6):1303-1312.

19. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer 2009; 53:432.

20. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(27):3408-3416.

21. Tromp K, Claessens JJ, Knijnenburg SL, et al. Reproductive status in adult male longterm survivors of childhood cancer. Hum Reprod. 2011;26(7):1775-1783.

22. Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. Cell. 2005;122(2):303-315.

23. Larsen EC, M̈uller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in longterm survivors of radiation- and chemotherapy treated childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5307-5314.

24. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Endocr Relat Cancer 2010; 17:R141.

25. Mäkitie O, Heikkinen R, Toiviainen-Salo S, Henriksson M, Puukko-Viertomies LR, Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. Eur J Endocrinol 2013; 168:281.

26. Van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Aart-Jan, Pieters Rob, van den Heuvel-Eibrink, Marry M. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32:171.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.593

Obesidad severa del adolescente. Complicaciones endocrino-metabólicas y tratamiento médico

Severe obesity in adolescents. Endocrine-metabolic complications and medical treatment

Diego Yeste[1], Larry Arciniegas[1], Ramón Vilallonga[2], Anna Fàbregas[1], Laura Soler[1], Eduard Mogas[1], Ariadna Campos[1], María Clemente[1]

[1]Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Ciber Enfermedades Raras. Barcelona
[2]Unidad de Cirugía Bariátrica Endocrino-Metabólica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Ciber Enfermedades Raras. Barcelona

Resumen

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en la adolescencia. El incremento de su prevalencia y de la intensidad del exceso ponderal han puesto de manifiesto las numerosas e importantes comorbilidades asociadas a la misma. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son el eje central del desarrollo posterior de estados de intolerancia a la glucosa, de diabetes tipo 2, del síndrome metabólico y/o del fenotipo obeso de riesgo metabólico. El depósito de grasa en el espacio visceral abdominal y a nivel miocelular es el principal factor independiente de riesgo en la génesis de un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado y del desarrollo de resistencia a la acción de la insulina. En el transcurso de los últimos años se ha comprobado que la persistencia de la obesidad y de sus alteraciones metabólicas en la edad adulta incrementa de forma significativa el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular degenerativa precoz y diabetes tipo 2 que hacen que en el futuro los pacientes obesos tengan una menor esperanza de vida. Los programas individuales o grupales dirigidos a modificar los estilos de vida y sus hábitos nutricionales, y los tratamientos farmacológicos han demostrado ser unas herramientas poco eficaces en la reducción y el mantenimiento de la pérdida ponderal en los pacientes afectados de obesidad mórbida si no se efectúan dentro de Unidades específicas que dispongan de programas multidisciplinares que utilicen técnicas cognitivo-conductuales y psicodinámicas de carácter intensivo. La cirugía bariátrica es el único método que mantiene el descenso del peso a medio plazo, mejorando las enfermedades asociadas a la obesidad y la calidad de vida, aunque se desconoce si estos efectos se mantendrán en el medio y largo plazo.

Palabras clave: Obesidad mórbida, Resistencia a la insulina, Intolerancia a la glucosa, Diabetes tipo 2, Síndrome metabólico, Fenotipo obeso de riesgo metabólico, Adolescencia

Abstract

Obesity is the most frequent nutritional disorder in adolescence. The increase in its prevalence and intensity of the excess weight have revealed the numerous and important comorbidities associated with it. Hyperinsulinemia and insulin resistance are the central axis of the subsequent development of glucose intolerance, type 2 diabetes, metabolic syndrome and/or obese metabolic risk phenotype. The deposition of fat in the abdominal visceral space and at the myocellular level is the main independent risk factor in the genesis of a state of chronic low-grade systemic inflammation and the development of resistance to insulin action. Over the past few years, it has been proven that the persistence of obesity and its metabolic alterations in adulthood significantly increases the risk of suffering from early degenerative cardiovascular disease and type 2 diabetes determining a lower life expectancy. Individual or group programs aimed at modifying lifestyles and nutritional habits, and pharmacological treatments have proven to be inefficient tools in reducing and maintaining weight loss in patients affected

by morbid obesity if they are not carried out in specific units with a multidisciplinary approach with the use of intensive cognitive-behavioural and psychodynamic techniques. Bariatric surgery is the only method that maintains weight loss in the medium term, improving diseases associated with obesity and quality of life, although it is unknown if these effects will be maintained in the medium and long term.

Key Words: Morbid obesity, Insulin resistance, Glucose intolerance, Type 2 diabetes, Metabolic syndrome, Metabolically unhealthy obesity, Adolescence

Introducción

La Sociedad Americana de Obesidad ha definido a la obesidad como una "enfermedad neuroconductual crónica de origen multifactorial y recidivante, en la que el incremento de la grasa corporal determina una disfunción del tejido adiposo y una sobrecarga mecánica que determina importantes consecuencias metabólicas, biomecánicas y psicosociales en el estado de salud" (Tabla 1). En el transcurso de los últimos años, su incidencia en los países desarrollados está adoptando proporciones epidémicas hasta convertirse en un problema de salud pública de primera magnitud con importantes implicaciones económicas y sociales. Ha sido señalada por la Organización Mundial de la Salud como la epidemia nutricional del siglo XXI. Datos recientes muestran que la tasa de sobrepeso en la población de niños, adolescentes y adultos jóvenes de 4 a 24 años se ha incrementado aproximadamente un 10% en los últimos 20 años; estimándose que en la actualidad el 25% de los niños y adolescentes de ambos sexos presentan sobrepeso y que el 10% de esta población y en este rango de edad presentan obesidad en la población española [1].

La obesidad infantil y juvenil constituye un factor de riesgo para el desarrollo a corto plazo de un amplio abanico de complicaciones ortopédicas (pies planos, *genu valgo*), respiratorias (asma), digestivas (esteatosis hepática, reflujo gastroesofágico), endocrinológicas (resistencia a la insulina, prediabetes y dislipemias), hipertensión arterial y trastornos psicológicos (falta de autoestima, ansiedad, depresión y riesgo de sufrir acoso escolar) entre otras. Además, un gran número de estudios ponen en evidencia que la obesidad infantil tiende a perpetuarse en la edad adulta favoreciendo el desarrollo precoz de la aterogénesis, incrementando el riesgo de desarrollar enfermedades graves como las cardiovasculares, la diabetes y ciertas formas de cáncer que hacen que en el futuro los pacientes obesos tengan una menor esperanza de vida [2,3]. Todas estas comorbilidades asociadas a la obesidad son más prevalentes y severas en los niños y adolescentes con mayor grado de obesidad y con mayor tiempo de evolución de la obesidad [4,5].

Definición y prevalencia de la obesidad mórbida en niños y adolescentes

El índice de la masa corporal (IMC) es el parámetro antropométrico más utilizado para estimar el contenido de la grasa corporal de un sujeto. No obstante, su interpretación durante la infancia y adolescencia presenta limitaciones debido a que este índice no es constante y varía ampliamente en función de la edad, del sexo, del estadio madurativo y de la prevalencia de la obesidad de la población, siendo necesario disponer de valores de referencia y referirlo en forma de valor z-score. El cálculo de este índice es de gran utilidad para relacionar la morbilidad con el grado de obesidad y para monitorizar los efectos del tratamiento a corto y largo término [6,7].

No existe un acuerdo unánime para definir la obesidad mórbida en la infancia y la adolescencia, aunque algunos autores y sociedades científicas sugieren que cualquier niño o adolescente con un IMC >3,5 DE (desviaciones estándar normalizadas para la edad y sexo, SDS o *z-score*) debería ser incluido en este

Tabla 1. La obesidad como enfermedad multisistémica. Comorbilidades asociadas.

EFECTOS METABÓLICOS/INMUNES	EFECTOS FÍSICOS	EFECTOS PSICOLÓGICOS
ADIPOSOPATÍA	**ACÚMULO GRASO**	**CALIDAD VIDA**
• Resistencia a la insulina • Intolerancia glucosa, DM2 • Dislipemia • Hipertensión arterial • S. Metabólico • S. Inflamatorio • Microalbuminuria • Hígado graso • Hiperuricemia • Hipovitaminosis D	• Lipomastia • Compresión tisular: • apneas, RGE • Asma • Artropatía degenerativa: epifisiolisis, enf. Blount, escoliosis • Intertrigo (fricción) • Inmovilidad	• Aislamiento social • Fracaso Escolar • Riesgo de acoso escolar • Ansiedad • Depresión • Trastornos conducta alimentaria: atracones, ingesta compulsiva nocturna, bulimia…

grupo ya que este valor es equivalente a la edad de 18 años con la definición de obesidad de clase III en poblaciones adultas (IMC ≥40 kg/m^2) [8]. Las desviaciones del IMC para una determinada edad y sexo expresadas en porcentajes constituyen una forma práctica de conocer el sobrepeso y de valorar el grado de obesidad. Desviaciones comprendidas entre el 120% y el 140% del percentil 95 definen la obesidad severa, si están comprendidas entre el 140% y el 160% la obesidad mórbida y si son superiores al 160% la obesidad extrema [9].

Estudios recientes indican que el índice de masa triponderal (IMT) (peso/talla^3) estima los niveles de grasa corporal con mayor precisión que el IMC en niños y adolescentes de 8 a 17 años de edad, y se ha propuesto sustituir el uso de los valores z-score del IMC por los del IMT [10]. En nuestro país, recientemente, nuestro grupo ha publicado los valores de referencia del IMC y del índice triponderal (IMT) según la edad y sexo de los niños sanos sin malnutrición ni obesidad de la generación del milenio incluidos en el estudio longitudinal de crecimiento de Barcelona (1995-2017) [11]. Estos valores pueden ser de una gran utilidad para la evaluación clínica de la obesidad especialmente durante la etapa prepuberal y la adolescencia. En concreto, los valores del IMT se mantienen muy uniformes tanto en niños como en niñas desde la edad de 8 años hasta los 18 años, por lo que un único punto de corte sería preciso para identificar el estado de sobrepeso-obesidad y de este modo evitar cálculos matemáticos más complejos para estimar el grado de obesidad (valor *z-score* y porcentaje de peso). En concreto, un valor de IMT igual o superior a 13,9 en los niños y de 13,8 en las niñas identificaría a los pacientes con sobrepeso y un valor de 15,4 en los niños y de 15,2 en las niñas identificaría la obesidad en este rango de edades. Nuestro estudio además pone de relieve que el IMT es el parámetro antropométrico que tiene mayor especificidad para identificar los pacientes obesos con riesgo metabólico, siendo el mejor punto de corte el valor de 18,7 [12].

La prevalencia real de la obesidad mórbida en la adolescencia no está bien establecida en nuestro país, aunque recientemente un informe interno del Instituto Catalán de la Salud pone de relieve que podría afectar al 0,8% de los niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 13 y 18 años de edad. Un estudio actual publicado en EE.UU. estima su incidencia en el 1,8% [13].

Obesidad y resistencia a la insulina

La mayor parte de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad están estrechamente relacionadas con la presencia de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina [14]. Se estima que aproximadamente el 55% de la variabilidad de la sensibilidad a la insulina en los niños está determinada por el contenido de tejido adiposo tras ajustar por la edad, el sexo, la raza y el estadio puberal [15,16]. La resistencia a la insulina se caracteriza por la disminución de la capacidad de la insulina para llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales en sus tejidos diana, especialmente en el músculo esquelético donde es responsable del 80% del transporte de la glucosa. Inicialmente, la resistencia a la insulina genera mecanismos compensatorios, de forma que, durante un período variable de tiempo, la hipersecreción de insulina mantiene la glucemia en concentraciones normales. Este período que podíamos denominar de prediabetes resulta difícil de detectar desde el punto de vista clínico, precisamente por el mantenimiento de los valores de glucemia dentro de la normalidad [17]. No obstante, en fases más avanzadas, la secreción de insulina por las células beta pancreáticas puede deteriorarse y ser insuficiente para mantener la glucosa dentro del rango de normalidad. Este es el punto en el que se suelen empezar a diagnosticar la mayoría de los casos de diabetes mellitus tipo 2 (Figura 1). La alternativa para una detección más precoz de la resistencia pasaría por el análisis de los valores de insulinemia, bien en ayunas para calcular el índice de resistencia medido por el modelo "*homeostasis model assessment* (HOMA)" o bien en curvas de tolerancia a glucosa para detectar la hiperinsulinemia y la respuesta de la glucemia a los 120 minutos [18].

La resistencia a la insulina a nivel celular ocurre en múltiples tejidos y resulta en un incremento de la liberación de glucosa de origen hepático y una captación disminuida a nivel muscular y del tejido adiposo. El mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad induce resistencia a la insulina parece ser multifactorial. Se han propuesto diferentes mecanismos patogénicos; desde una disminución efectiva del número de receptores de insulina a defectos del receptor de la insulina o en la señalización intracelular postreceptor, al incremento de los ácidos grasos circulantes que interfieren con la captación de glucosa a nivel periférico, a la disminución efectiva del número de mitocondrias y/o a su disfunción en el tejido muscular y por último al incremento del depósito de grasa visceral, siendo éste el principal factor independiente de riesgo en el desarrollo de estados de resistencia a la insulina tanto en niños como adultos [19].

En el transcurso de los últimos años se ha puesto de relieve la capacidad del tejido adiposo, y en especial el depositado a nivel visceral, de producir una gran variedad de moléculas multifuncionales, denominadas colectivamente adipocitoquinas, que ejercen un papel muy destacado en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética del organismo, y parecen ser las piezas claves en el desarrollo de los estados de resistencia a la insulina por su capacidad para modular los efectos de la insulina a nivel del receptor o postreceptor en los tejidos donde ejerce su actividad [20,21].

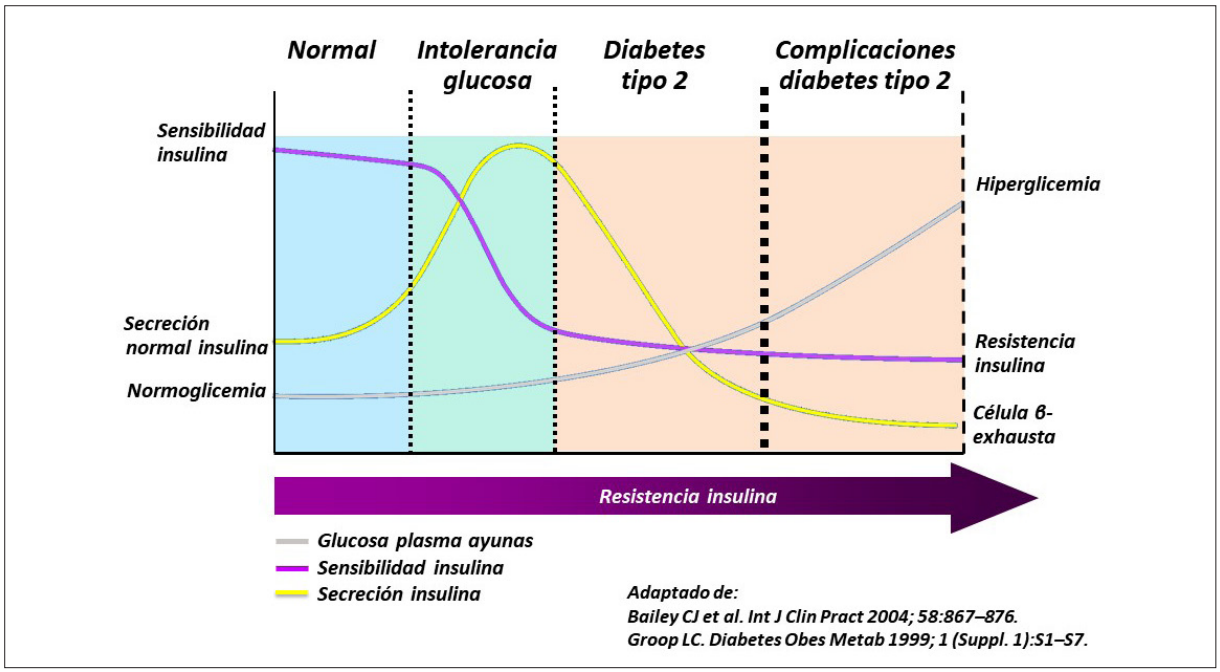


Figura 1. Historia natural de la diabetes tipo 2.

El desarrollo de un estado proinflamatorio de baja intensidad en el tejido adiposo parece ser uno de los factores clave en la génesis de la resistencia a la insulina en los pacientes obesos. El tejido adiposo no solo es un órgano de reserva y de depósito que tiene una gran plasticidad para adaptarse al exceso de nutrientes, sino que también es un órgano de secreción endocrina muy activo y que interviene en la regulación del metabolismo intermediario y energético a través de la síntesis de diferentes hormonas (adipoquinas) y proteínas de bajo peso molecular (citoquinas o citocinas) que regulan la función de otros tipos celulares [22].

Una de las principales adipoquinas secretadas por el adipocito es la leptina que interviene de forma directa en la regulación del balance energético del organismo y de la saciedad en el núcleo arcuato del hipotálamo [23]. La adiponectina es otra hormona proteica de síntesis prácticamente adipocitaria que desempeña importantes efectos antidiabéticos y antiaterogénicos en los humanos. Diversos estudios han puesto de relieve que la adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina en el hígado, en el músculo esquelético y en el tejido adiposo a través de su capacidad de inhibir la gluconeogénesis hepática, facilitar la captación y la utilización de la glucosa en el músculo esquelético, y finalmente activando la oxidación de los ácidos grasos y la supresión de la lipogénesis en el tejido adiposo. Los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan de forma inversa con el valor del IMC y el porcentaje de grasa corporal. Sus concentraciones plasmáticas se encuentran muy disminuidas en los pacientes obesos y muy especialmente en aquellos que además presentan resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. En niños y adolescentes, la adiponectina es un excelente factor predictivo de la sensibilidad a la insulina, con independencia del grado de adiposidad, de tal forma que la reducción de los niveles de esta citocina parece estar implicado en la génesis de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico en los pacientes obesos [24-26].

Las citoquinas son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, e intervienen en la quimiotaxis, y en la modulación de la secreción de inmunoglobulinas y de otras glicoproteínas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por los leucocitos polimorfonucleares, las células endoteliales, los adipocitos, el hepatocito, los miocitos y otras células del tejido conjuntivo y del sistema hematopoyético. Su acción fundamental consiste en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas con actividad antiinflamatoria y otras son proinflamatorias [27].

Las principales citoquinas antiinflamatorias son los antagonistas del receptor de la IL-1 (IL-1RA), el factor de crecimiento transformador beta (TGF-β) y las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13. Los receptores específicos para la IL-1, TNF-α e interleucina 18 (IL18) se comportan como inhibidores de sus respectivas citoquinas proinflamatorias. En condiciones fisiológicas, todas estas moléculas actúan como inmunomoduladores y, por lo tanto, limitan el efecto potencialmente nocivo de la reacción inflamatoria. Sin embargo, en la obesidad, la respuesta antiinflamatoria puede ser

insuficiente para contrarrestar la actividad proinflamatoria producto de la secreción excesiva de la interleucina 6 (IL6), del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), el amiloide sérico A, la resistina, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), la proteína transportadora de retinol y la proteína C reactiva (PCR) entre otras, por parte de los adipocitos y de los linfocitos y macrófagos presentes en el espacio intersticial del tejido adiposo, determinando de este modo un estado de inflamación crónico de bajo grado e intensidad. Un gran número de estudios pone de manifiesto la estrecha relación existente entre el volumen del tejido adiposo visceral y los niveles circulantes de estas citoquinas proinflamatorias que también parecen intervenir activamente en el desarrollo de la resistencia a la insulina en los sujetos obesos [28-31].

En la obesidad se produce un balance energético positivo que determina un estado hiperanabólico en los adipocitos. El incremento de la actividad de las mitocondrias y del retículo endoplasmático en el proceso de formación de las vesículas grasas intraadipocitarias en respuesta al exceso de nutrientes tiene como consecuencia la síntesis y liberación al medio de un gran número de citoquinas adipocitarias que son responsables de la puesta en marcha de una respuesta inflamatoria adaptativa que sería beneficiosa inicialmente para modular la proliferación y diferenciación de los preadipocitos y facilitar de esta forma la expansión por hiperplasia del tejido adiposo subcutáneo y el depósito del excedente energético. Cuando el tejido adiposo subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía o se ha rebasado el umbral de almacenamiento es cuando se inicia el proceso de depósito de grasa visceral. Los adipocitos de este tejido tienen una menor capacidad adipogénica por lo que crecen por hipertrofia, es decir, por aumento de su tamaño. La hipertrofia de los adipocitos lleva implícito una disregulación del tejido adiposo (adiposopatía) que determina un remodelado de su estructura y el desarrollo de un estado proinflamatorio con repercusiones a nivel local y sistémico, especialmente en sujetos genéticamente susceptibles. La síntesis de las quinasas c-Jun N-terminal (JNK) y del factor nuclear kappa b (NFkB) están en la base de esta respuesta inflamatoria que promueve en las células linfomonocitarias la síntesis de la proteína quimioatrayente de los monocitos 1 (MCP-1). Esta citoquina promueve la migración de los monocitos al interior del estroma del tejido adiposo y la puesta en marcha de la cascada inflamatoria que conduce a través de la activación de las serina-quinasas la síntesis de otras moléculas, como la galectina-3 y el leucotrieno B4, que tienen la capacidad de interferir con actividad de la insulina en los tejidos periféricos y que está en la base del desarrollo de la resistencia a la insulina en los pacientes obesos [30].

Recientemente se ha podido comprobar que las alteraciones en el patrón de la distribución de la grasa corporal (subcutánea y visceral) o su depósito en localizaciones no habituales, como en el hígado y en el músculo, son factores que también contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes [32,33]. La regulación y la función metabólica del tejido adiposo visceral es muy diferente a la del tejido adiposo subcutáneo, y se caracteriza por su mayor sensibilidad a los estímulos beta adrenérgicos, lo que determina una actividad lipolítica más intensa y una mayor liberación de ácidos grasos y glicerol que son transportados directamente por el eje portal al hígado [34]. El mecanismo en virtud del cual el tejido adiposo visceral causa resistencia a la insulina se atribuye a los ácidos grasos libres que interfieren con la actividad de la insulina en sus tejidos diana, inhibiendo con ello la translocación de los transportadores de glucosa GLUT-4 desde el interior del citoplasma celular a la membrana plasmática. De esta forma se disminuye el transporte efectivo de glucosa mediado por la insulina al interior celular [35]. Estudios recientes ponen de manifiesto que los micro-ARN contenidos dentro de los exosomas (vesículas que secretan los tejidos y que contienen proteínas, lípidos o moléculas de ARN) [36,37] y el incremento en las concentraciones plasmáticas de los lipopolisacáridos circulantes (LPS) sintetizados por las bacterias gramnegativas del intestino (y en la que su difusión sistémica está facilitada en los pacientes obesos por una permeabilidad aumentada a estas macromoléculas) también parecen contribuir al desarrollo del estado proinflamatorio y de la resistencia a la insulina [38,39].

Finalmente, la nutrición puede ser un factor adicional favorecedor del desarrollo de estados de resistencia a la insulina en los pacientes obesos. Diferentes estudios de base experimental en modelos animales y clínicos en humanos ponen de relieve que tanto las dietas hipercalóricas como aquellas con un elevado contenido de grasa y carbohidratos y con un bajo aporte de fibra favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina [40]. La valoración del contenido graso en el espacio intramiocelular no es fácil de determinar en la práctica clínica; sin embargo, una estimación indirecta del contenido de la grasa visceral puede obtenerse con la medida del perímetro de la cintura, que se ha demostrado de ser gran utilidad para identificar los niños y adolescentes obesos con resistencia a la insulina y riesgo de presentar síndrome metabólico, por lo que se aconseja su medida rutinaria en todos los niños y adolescentes obesos [41].

Trastornos del metabolismo de la glucosa en los niños y adolescentes obesos

El incremento de la prevalencia de la obesidad que ha tenido lugar en las últimas décadas en los países industrializados se ha visto acompañado de un incremento paralelo en la incidencia de diabetes tipo 2 tanto en poblaciones adultas como pediátricas [42-44]. En poblaciones adultas obesas se ha comprobado que

la diabetes tipo 2 se desarrolla en la mayoría de sujetos después de un tiempo variable de evolución. Durante este periodo se pueden poner de manifiesto en estos pacientes estados de intolerancia a la glucosa que pueden representar un estadio intermediario de la historia natural de la diabetes tipo 2, estimándose que anualmente entre el 6% y el 7% de los pacientes con estados de intolerancia a la glucosa evolucionan a diabetes tipo 2 [45,46].

En poblaciones pediátricas obesas la existencia de estados de resistencia a la insulina pueden ser el punto de partida para el desarrollo posterior de la diabetes tipo 2 y/o del síndrome metabólico, habiéndose definido recientemente la prediabetes tipo 2 en el adolescente obeso [47,48]. En un estudio diseñado con objeto de conocer la causa subyacente de la intolerancia a la glucosa en los niños y adolescentes obesos, se puso de manifiesto que los sujetos con intolerancia a la glucosa eran significativamente más insulinoresistentes que los individuos con tolerancia normal a la glucosa, a pesar de que el grado de adiposidad era similar en ambos grupos. Las diferencias observadas en la sensibilidad a la insulina en estas poblaciones pudieron atribuirse finalmente a las diferencias observadas en el patrón de distribución del contenido graso corporal. Los adolescentes con intolerancia a la glucosa mostraron mayor depósito de grasa intramiocelular en comparación con los adolescentes obesos sin intolerancia a la glucosa, lo que de nuevo resalta la importancia que tiene el patrón de la distribución de la grasa corporal como mecanismo patogénico de desarrollo de la resistencia a la insulina y de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en los niños y adolescentes obesos [33].

En un estudio prospectivo efectuado por nuestro grupo dirigido a establecer la prevalencia de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes tipo 2 en una cohorte de 145 niños y adolescentes obesos de edades comprendidas entre los 4 y 18 años con un IMC medio de 29,2 ± 4,7 kg/m^2 (*z-score* IMC: 4,2 ± 1,6) fue del 19,2% y del 0% respectivamente. No obstante, la prevalencia de intolerancia a la glucosa varió ampliamente con relación al valor del *z-score* del IMC (8,7% para el grupo entre +2 y +3, 21.5% para el grupo entre +3 y +4 y 25.0% para los sujetos con *z-score* superior a +4), y también con relación al estadio puberal (prepuberales 7,5%, puberales 39%, y postpuberales 36%) [18]. Estos porcentajes son ligeramente inferiores a los observados en un estudio norteamericano sobre una población multirracial en el que la prevalencia de la intolerancia a la glucosa osciló entre el 21% al 25% en función del grupo étnico de procedencia y la de diabetes tipo 2 que fue del 4% [49] y superiores a la publicada en una población de niños y adolescentes obesos de nacionalidad italiana, en los que la prevalencia de intolerancia a la glucosa fue del 4,5% y la de diabetes tipo 2 del 0,14% [50].

Nuestro estudio puso de evidencia que los niños y adolescentes obesos con intolerancia a la glucosa presentaban valores significativamente más elevados de *z-score* de IMC, de insulina basal, y del índice HOMA; por el contrario, los valores del índice QUICKI estaban disminuidos de forma significativa. Estos resultados nos llevan a considerar que la intolerancia a la glucosa está muy estrechamente relacionada con el grado de obesidad y con la existencia de resistencia a la insulina, y son concordantes con otros trabajos en los que mediante clamp euglicémico-hiperinsulinémico e hiperglucémico se demuestra que los niños y adolescentes obesos con intolerancia a la glucosa presentan insulinorresistencia y alteraciones en el metabolismo no oxidativo de la glucosa [51-54]. Otro de los objetivos de nuestro estudio fue analizar si las determinaciones basales de insulina y los valores de los índices HOMA y QUICKI eran capaces de identificar a los sujetos obesos con intolerancia a la glucosa. Aunque sus valores medios eran diferentes, alcanzando grado de significación, tan solo nos permitían identificar a un reducido número de sujetos con valores muy extremos. No obstante, estos índices fueron los mejores predictores de las concentraciones plasmáticas de glucemia a las dos horas del TTOG. En estas circunstancias y mientras no dispongamos de otros parámetros más sensibles y precisos se debe de seguir recomendando la práctica de un TTOG en los niños y adolescentes obesos para identificar estados de intolerancia a la glucosa y de diabetes tipo 2.

Por el momento, se desconoce si los adolescentes obesos sufren un periodo prolongado de hiperglucemia asintomática antes de presentar la diabetes tipo 2 y si el grado de riesgo es equivalente al de los adultos, aunque recientemente se ha podido constatar que la transición desde los estados de tolerancia normal a la glucosa a la intolerancia a la glucosa y desde ésta a la diabetes tipo 2 en adolescentes obesos está muy estrechamente relacionada con el incremento progresivo del peso corporal en el tiempo; siendo reversible siempre que se incremente la actividad física y se produzca una disminución efectiva del peso del paciente [55]. Los parámetros con mejor capacidad predictiva para estimar la progresión de la intolerancia a la glucosa y a la diabetes tipo 2 fueron la persistencia de la resistencia a la insulina que estuvo directamente relacionada con el grado de adiposidad y la disminución de la primera fase de secreción de la insulina [56]. De todos modos, son precisos un mayor número de estudios longitudinales para determinar con exactitud como transcurre la secuencia de los sucesos fisiológicos implicados en la transición de normalidad a la intolerancia de glucosa, y de ésta a la diabetes tipo 2. Estas observaciones ponen de relieve que todas aquellas medidas encaminadas a prevenir la progresión o la conversión de la prediabetes a la diabetes 2 deben tener como objetivo una mejoría de la función de la célula beta pancreática. En la Tabla 2 se mues-

Tabla 2. Criterios bioquímicos para el diagnóstico de la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2.

GLUCOSA (mg/dL)	NORMAL	INTOLERANCIA	DIABETES TIPO 2
Ayunas	<100	100-125	>126
120 min TTOG	<140	140-199	>200
Casual			>200 + síntomas
HbA1c (%)	**< 5,7**	**5,7-6,4**	**>6,5**

Asociación Americana de Diabetes.

tran los criterios aceptados actualmente para definir la prediabetes y la diabetes tipo 2.

Los niños y adolescentes que cumplen los criterios de prediabetes deben ser seguidos muy de cerca y se les debe insistir en la necesidad de efectuar cambios profundos en sus estilos de vida y que éstos estén dirigidos a promover hábitos nutricionales más saludables y el incremento de la actividad física para prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 2. La intervención farmacológica con metformina es menos efectiva, pero podría ser apropiada para pacientes seleccionados. El diagnóstico temprano de diabetes tipo 2 implica un tratamiento más agresivo para tratar de retrasar en lo posible el desarrollo de complicaciones graves y entre las que se encuentran la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía progresiva y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica [57]. Además, se ha puesto de manifiesto que en estas edades la progresión de estas complicaciones relacionadas con la diabetes es mucho más rápida en comparación con las que se presentan en etapas posteriores de la vida. A modo de ejemplo, en el momento de ser diagnosticados los pacientes adolescentes con diabetes tipo 2 en un elevado porcentaje de ellos ya presentan comorbilidades graves (microalbuminuria en el 13,0%, dislipemias en el 80,5% e hipertensión arterial en el 13,6%) [58].

Obesidad y Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico (SM) ha sido definido como la asociación de varios factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y de diabetes tipo 2 en el adulto. Ya en 1988, Reaven observó que algunos factores de riesgo como la hiperinsulinemia/insulinorresistencia, la alteración de la tolerancia a la glucosa/diabetes tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia, solían aparecer frecuentemente agrupados. Denominó a esta asociación Síndrome X y la reconoció como un factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares. Posteriormente postuló que la insulinorresistencia desempeñaba un papel primordial en su fisiopatología y de ahí que también comenzara a denominársele como síndrome de insulinorresistencia [59,60]. La obesidad no fue incluida originalmente en la descripción original de Reaven, pero hoy en día está ampliamente documentado que la obesidad desempeña un papel central en la génesis del SM.

Aunque la existencia del SM puede demostrarse en la edad pediátrica, no existen unos criterios claramente definidos para su diagnóstico. Dado que cada uno de los factores involucrados tiene la tendencia de mantenerse a lo largo de la infancia y adolescencia hasta llegar al periodo adulto, se ha propuesto extrapolar criterios de adultos a los niños, ajustando los correspondientes valores pediátricos para la edad y el sexo. Muchos grupos de expertos, incluyendo la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *National Cholesterol Education Program* (*Adult Treatment Panel III*), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y La Asociación Americana de Cardiología, han propuesto diferentes criterios diagnósticos para definir el SM en la edad pediátrica. Cook *et al.* [61], en un intento de unificar criterios, propuso una definición pediátrica del SM, modificando los criterios establecidos por la ATP-III. Esta ausencia de uniformidad de criterios para definir el SM en la infancia y adolescencia justifica la amplia variabilidad comunicada en la prevalencia de SM en la edad pediátrica que puede oscilar entre el 3% y el 14% en función de la definición utilizada. No obstante, se ha comprobado que el 80% de los niños y adolescentes con SM son obesos y que la prevalencia de SM en poblaciones pediátricas afectadas de sobrepeso es del 6% y que puede variar entre el 20 y el 40% para las que padecen obesidad, estando esta prevalencia estrechamente relacionada con el grado de obesidad.

Como comentamos en el apartado anterior, en la actualidad está bien establecido que la asociación de la obesidad con el SM y el riesgo cardiovascular no depende exclusivamente del grado de obesidad, sino que se encuentra muy relacionado con el patrón corporal de distribución grasa y con el contenido de grasa abdominal (adiposidad central). Por este motivo, la Asociación Americana de Cardiología y la Federación Internacional de Diabetes recomiendan estimar indirectamente su contenido mediante la medición del

perímetro de la cintura en aquellos pacientes pediátricos y adolescentes con riesgo de insulinorresistencia e incluirla como criterio imprescindible para diagnosticar el síndrome metabólico en la edad pediátrica, ya que el IMC es un indicador poco sensible para evaluar la distribución grasa y que la sensibilidad a la insulina en los niños y adolescentes obesos y con un IMC similar se encuentra significativamente más reducida en aquellos que tienen un mayor contenido de grasa visceral [62]. De todos modos, está por determinar si estos criterios diagnósticos son o no adecuados para identificar los niños y adolescentes con SM cuando sean adultos.

Haciendo uso de esta nueva definición de SM, hemos estudiado su prevalencia en una población de 346 niños y adolescentes obesos de nuestro medio (180 varones), de 6 a 20 años (edad media de 11,7 ± 2,9 años), todos de raza caucásica y con la siguiente distribución de IMC en z-score: 36% entre +2 y +3, 32% entre +3 y + 4 y 32% superior a 4 [63]. Se han utilizado los criterios de IDF 2007 para la clasificación de SM como son la presencia de obesidad abdominal (perímetro cintura >P90 para la edad) y de dos de los siguientes: glucosa en ayunas >100 mg/dL, triglicéridos >150 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL, TA sistólica >130 mm Hg o TA diastólica >85 mm Hg. Para mayores de 16 años se modifica el perímetro cintura para las mujeres (>85 cm) y para los hombres (>95 cm) y el valor de HDL-C en mujeres (<50mg/dL). La IDF, aunque recomienda no diagnosticar de SM a los niños menores de 10 años de edad, insta a mantener un especial seguimiento y control en estos pacientes. La prevalencia global de SM en esta cohorte ha sido de 10,7%, habiéndose observado una incidencia más elevada de SM en los pacientes obesos mayores de 16 años y de sexo masculino. La prevalencia de los diferentes componentes del SM ha sido la siguiente: HTA sistólica 19,9%, HTA diastólica 7,3%, hipertrigliceridemia 10,9%, concentraciones plasmáticas de HDL-C inferiores a 40 mg% 24,7% y de glucosa superior a 100 mg/dL 2,9%. Se han hallado diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de SM comparando grupos estratificados según el IMC *z-score* (5,5% entre +2 y +3, 8,2% entre +3 y +4 y 19% superior a 4; *p=0,003*), por grupos de edad (3,5% en menores de 10 años, 11,1% de 10 a 16 años y 21,7% en mayores de 16 años; *p=0,01*) y con relación al perímetro de la cintura. En resumen, los resultados de este estudio ponen de relieve que el SM está presente en un importante porcentaje de niños y adolescentes obesos. El grado de obesidad y la edad influyen en el incremento de su prevalencia.

Obesidad y Fenotipo de Riesgo Cardiovascular

Múltiples evidencias clínicas señalan que la aterosclerosis subclínica que es el precursor de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica ya está presente en los niños y adolescentes obesos y que su proyección a la edad adulta incrementa de forma muy significativa el riesgo cardiovascular a edades medias de la vida. Un modelo predictivo estima que la prevalencia de la enfermedad coronaria en los Estados Unidos aumentará del 5 al 16 por ciento para 2035, con más de 100.000 casos en exceso atribuibles al aumento de la prevalencia de la obesidad infantil [64].

Estos cambios cardiovasculares precoces incluyen la disfunción endotelial, el engrosamiento de la íntima-media carotídea, el desarrollo prematuro de estrías grasas y placas fibrosas en la aorta y en las arterias coronarias, y un aumento de la rigidez arterial [65-68]. Estas lesiones están íntimamente relacionadas con la obesidad, la existencia de un estado de inflamación sistémico de bajo grado, la hipertensión arterial y los perfiles anormales de lípidos plasmáticos [69,70]. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la aterosclerosis carotídea prematura, incluso después de ser ajustada para otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y la dislipidemia [71,72].

No obstante, una proporción significativa de niños y adolescentes con obesidad no muestran evidencias de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (denominada "obesidad metabólicamente saludable"). Estos sujetos tampoco muestran signos de enfermedad aterosclerótica preclínica (evaluada por el grosor íntima-media de la carótida) y tienden a permanecer metabólicamente saludables en la edad adulta [73]. De esta forma, recientemente se ha definido el fenotipo obeso metabólicamente sano (FOMS) en los pacientes obesos que no presentan complicaciones metabólicas (alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, dislipidemia e hipertensión arterial) y que tienen preservada la sensibilidad a la insulina a pesar del exceso de la grasa corporal [74-76] (Figura 2). Este fenotipo se asocia con un menor riesgo relativo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en la edad adulta [77,78]. Los criterios que definen a los pacientes FOMS son los siguientes: 1) glucemia plasmática <100 mg/dL; 2) triglicéridos plasmáticos ≤150 mg/dL; 3) cHDL ≥40 mg/dL y 4) tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) ≤p90 [28]. Los pacientes obesos con riesgo metabólico (FORM) se caracterizan por la presencia de uno o más de los anteriores criterios de riesgo cardiovascular.

Desde un punto de vista funcional se ha podido comprobar que los pacientes FOMS tienen la capacidad de acumular el exceso de grasa a nivel del tejido adiposo subcutáneo, expandiendo o incrementando éste según se necesite, mientras que, en el caso del obeso con riesgo cardiovascular (FORM) los depósitos de grasa subcutánea no se expanden lo suficiente y dicha grasa se acumula en otros tejidos del organismo. Estos serían los que se denominan depósitos ectópicos, que estarían a nivel de hígado, pericardio, espacio retroperitoneal, mesenterio y espacio perivas-

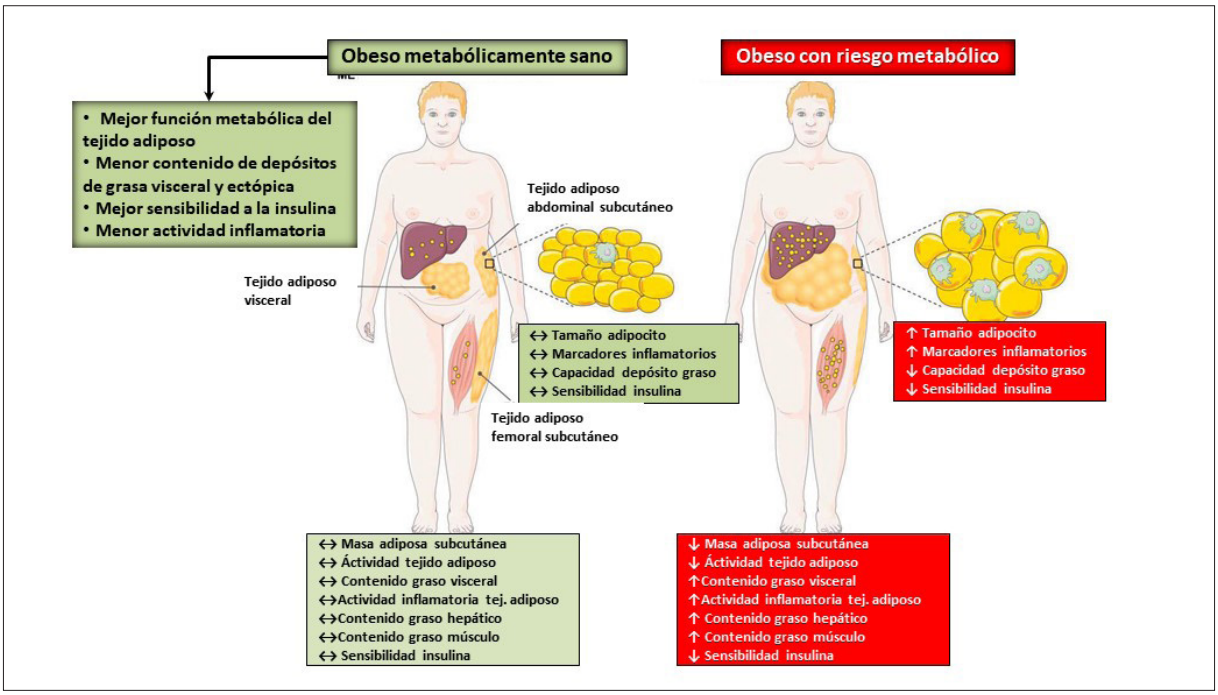


Figura 2. Diferencias en la función y la distribución del tejido adiposo entre los sujetos obesos metabólicamente sanos y los sujetos obesos con riesgo metabólico. El obeso metabólicamente sano tiene una mejor función metabólica del tejido adiposo, menor contenido de depósitos de grasa ectópica y mayor sensibilidad a la insulina. Modificado de Goossens GH [75].

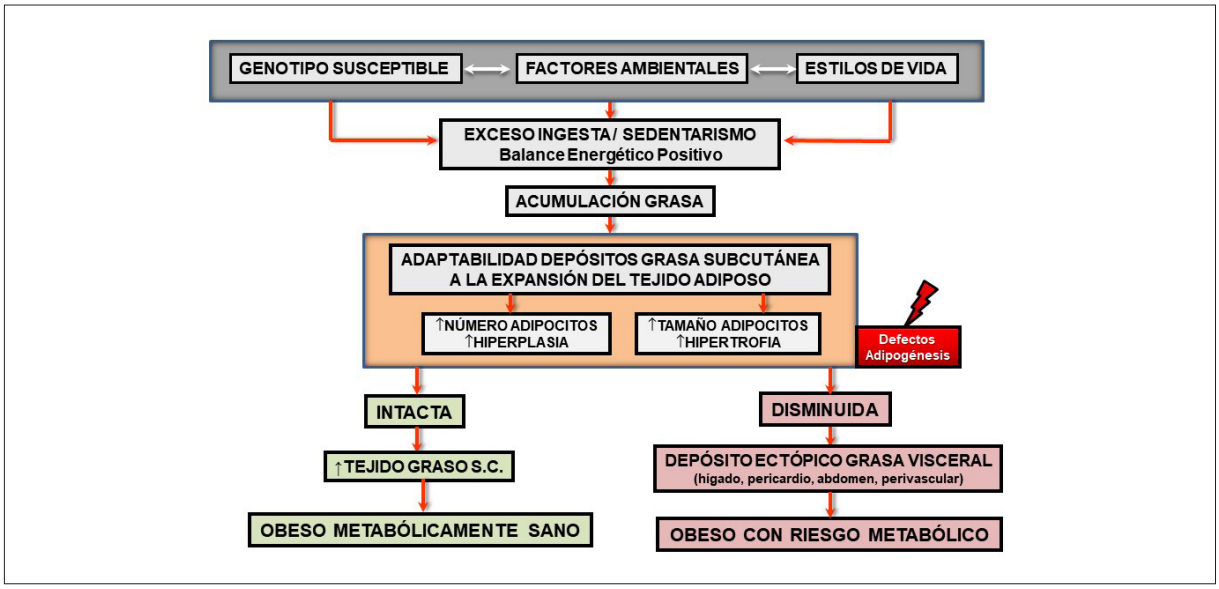


Figura 3. Teoría de la "adaptabilidad de los depósitos de grasa subcutánea". Modelo diferencial entre los sujetos obesos metabólicamente sanos y los sujetos obesos con riesgo metabólico.

cular, entre otros, constituyendo la denominada grasa visceral [75,79] (Figura 3). Esta grasa está íntimamente relacionada con los factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes, la hipertensión arterial, el hígado graso no alcohólico, la hiperlipemia y su nexo, la resistencia insulínica como hemos comentado previamente [80]. El fenotipo FORM al no incluir como criterio diagnóstico la medida del perímetro de la cintura, que es el criterio principal para definir el síndrome metabólico tiene una mejor capacidad discriminativa para identificar a los pacientes que presentan resistencia a la insulina y en los que la medida del perímetro de la cintura es inferior al p90 [81], siendo recomendado en la actualidad para identificar los pacientes obesos con complicaciones metabólicas tanto en poblaciones pediátricas [82,83] como adultas [84-86]. Es evidente la trascendencia e interés que tiene la identificación precoz de los pacientes obesos con riesgo cardiome-

tabólico ya sea a través de marcadores antropométricos o bioquímicos que sean sensibles y accesibles a los clínicos con el objeto de revertir su desfavorable situación metabólica.

Como hemos comentado previamente en la introducción, el IMT estima el porcentaje de grasa corporal con mayor precisión que el IMC en niños y adolescentes de 8 a 18 años de edad, y se ha propuesto sustituir el uso de los valores z-score del IMC por los del IMT [87,88]. En nuestro país, recientemente nuestro grupo ha publicado los valores de referencia del IMC y del IMT según la edad y sexo de los niños sanos sin malnutrición ni obesidad [11]. Estos valores pueden ser de una gran utilidad para la evaluación clínica de la obesidad especialmente durante la etapa prepuberal y la adolescencia, ya que los valores del IMT se mantienen muy uniformes tanto en niños como en niñas desde la edad de 8 años hasta los 18 años.

Nuestro grupo recientemente ha publicado los resultados de un estudio prospectivo dirigido a determinar en primer lugar la prevalencia del fenotipo FOMS y del fenotipo obeso con riesgo metabólico (FORM) en una amplia muestra de niños y adolescentes obesos y en segundo lugar a establecer los puntos de corte de los parámetros antropométricos que permitan identificar con mejor precisión diagnóstica a los pacientes obesos con riesgo metabólico [12]. La prevalencia del fenotipo FORM en nuestra cohorte es del 62,4%, situándose en un rango intermedio al comunicado por otros estudios y en los que varía entre el 21,5% y el 79,1% [79-91]. El análisis de los factores que ejercen una influencia más directa en el desarrollo del fenotipo de riesgo cardiovascular muestra que los pacientes de mayor edad, sexo masculino y con valores más elevados de IMC *z-score* o IMT son las variables que más directamente parecen estar implicadas junto a la insulinorresistencia en su desarrollo. La raza, perímetro de la cintura, grado de actividad física y estado socioeconómico parecen tener una influencia menor [92-97]. En este sentido, quisiéramos destacar no solo la importancia que tiene identificar adecuadamente al paciente con sobrepeso y obesidad sino también de la trascendencia que tiene la categorización del grado e intensidad de la obesidad, ya que está muy estrechamente relacionada con la presencia de complicaciones metabólicas [5,45]. Estratificar el grado de obesidad con patrones de IMT/edad obtenidos en poblaciones no obesas ni malnutridas en los que su distribución es prácticamente normal y los valores de la DE constantes representa una ventaja metodológica y práctica respecto a hacerlo con los valores del IMC que varían en función de la edad y sexo y precisan del cálculo del valor *z-score*. Nuestro estudio además pone de relieve que el IMT es el parámetro antropométrico que tiene mayor especificidad para identificar los pacientes FORM, siendo el mejor punto de corte el valor de 18,7. Aunque su precisión diagnóstica no es muy elevada permite clasificar adecuadamente a cerca del 60% de los pacientes FORM y es similar al IMC y al índice cintura/talla en este fin. Los pacientes obesos FORM presentan significativamente mayor grado de insulinorresistencia lo que pone de relieve la importancia de esta alteración en la génesis de los trastornos metabólicos asociados a la obesidad. Un estudio reciente diseñado para establecer la capacidad predictiva del IMT para identificar marcadores de riesgo cardiovascular en una amplia muestra poblacional de niños y adolescentes de 6 a 19 años de edad muestra una precisión diagnóstica del IMT similar a la observada en nuestra población [92].

En resumen, el estudio sistemático de la presencia de complicaciones metabólicas (estados de resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico y fenotipo obeso de riesgo cardiovascular) debe efectuarse de forma rutinaria en los niños y adolescentes obesos con objeto de identificar aquellos sujetos con mayor susceptibilidad y riesgo para presentar en etapas relativamente tempranas de la vida adulta enfermedad cardiovascular precoz y diabetes tipo 2. La identificación de estos trastornos metabólicos en los niños y adolescentes obesos debe promover la adopción, en primera instancia, de medidas enérgicas dirigidas fundamentalmente hacia la modificación de sus hábitos nutricionales y estilos de vida [98].

Tratamiento de la obesidad mórbida en la infancia y adolescencia

Durante los últimos años hemos adquirido gran cantidad de conocimientos sobre los mecanismos reguladores del peso y de la composición corporal, descubriéndose nuevas hormonas, genes y vías reguladoras. Pero a pesar de estos avances, el tratamiento de la obesidad sigue siendo uno de los problemas más difíciles de la práctica clínica. Algunos ensayos clínicos realizados en adultos con nuevos fármacos que actúan sobre las vías reguladoras del apetito, de la ganancia ponderal y de la composición corporal, han mostrado resultados pobres a pesar de haber sido utilizados en combinación con medidas dietéticas y estimuladoras de la actividad física.

La modificación de la conducta alimentaria, el estímulo de la actividad física y el soporte emocional, son los pilares angulares sobre los que sigue descansando el tratamiento de la obesidad tanto en el adulto, como en el niño y en el adolescente. Los objetivos del tratamiento son lograr una pérdida ponderal con un crecimiento normal y crear las condiciones adecuadas a través de las modificaciones de los hábitos nutricionales y estilos de vida que impidan la recuperación ponderal posterior [99,100].

La indicación del tratamiento farmacológico de la obesidad no debe utilizarse como terapia aislada, sino de forma complementaria a las terapias básicas de reeducación alimentaria, actividad física y cambios en el

estilo de vida. Un reciente informe plantea su uso en la adolescencia cuando no se hayan alcanzado los objetivos de pérdida de peso únicamente con los cambios en los estilos de vida y se hallen presentes complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad [101]. Los expertos están de acuerdo en que los fármacos deben restringirse a los niños con una obesidad extrema (>3,5 DE) y con comorbilidades graves, como la enfermedad hepática grasa, la hipertensión arterial o la intolerancia a la glucosa. Ningún fármaco debería prescribirse sin acompañarse de modificaciones en el estilo de vida. Una vez iniciadas estas modificaciones, aún no se ha establecido con claridad el momento en el que debería instaurarse el tratamiento farmacológico adicional. No obstante, parece razonable que hayan transcurrido 6 meses desde la modificación del estilo de vida antes de plantearse el inicio de un tratamiento farmacológico. En la Tabla 3 se resumen los fármacos disponibles para el tratamiento de la obesidad en poblaciones adultas; de todos ellos, solo el orlistat tiene registrada su indicación para el tratamiento de la obesidad en pacientes de más de 12 años de edad [102].

El orlistat inhibe las lipasas gastrointestinales y, por lo tanto, reduce la absorción del 30% de la grasa dietética ingerida. Como actúa localmente con una absorción mínima, los efectos adversos sistémicos son limitados. Ha sido aprobado por la FDA en el año 2003 para el tratamiento de la obesidad en niños de 12 años y adolescentes a una dosis de 120 mg tres veces al día. Su eficacia en la pérdida de peso es muy modesta. Después de una media de 54 semanas de tratamiento, el grupo con orlistat mantuvo una reducción media del IMC de 0,55 kg/m^2, mientras que el grupo con placebo mostró un incremento del IMC de 0,31 kg/m^2 sobre el valor de base [103]. Los fenómenos adversos más frecuentes fueron la emisión de deposiciones oleosas líquidas (29%), las flatulencias y el dolor abdominal (22%) y la urgencia fecal (21%). Estos efectos secundarios en ocasiones llegan a ser lo suficientemente molestos para que el paciente decida abandonar el tratamiento, no obstante, pueden en buena medida paliarse reduciendo el consumo de grasas, lo que supone un beneficio añadido a la modificación de la dieta. El orlistat bloquea la absorción de vitaminas liposolubles y por lo tanto se recomienda su monitorización y eventual administración de preparados multivitamínicos.

La metformina es otro fármaco que se prescribe a los niños obesos para reducir su IMC. Se emplea nor-

Tabla 3. Fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad en sujetos adultos.

Fármaco (año)	Clase	Mecanismo de acción	Órgano diana	Efectos adversos	Pérdida peso placebo	Pérdida peso fármaco
ORLISTAT Xenical®/Alli® (1999)	Inhibidor lipasa	Reducción absorción grasa	Intestino	Malabsorción, heces oleosas, malestar GI.	2,6%	3-4%
LORCASERINA Belviq® (2012)	Agente serotoni-nérgico	Supresor apetito	Hipotálamo y tronco encefálico	Mareos, cefaleas, malestar GI., insomnio,	2,5%	3-3,6%
LIRAGLUTIDA Saxenda® (2012)	Incretina	Supresor apetito	Hipotálamo	Malestar GI., hipoglucemia, náuseas, diarrea	3%	5,4-5,9%
FENTERMINA/ TOPIRAMATO Osymia® (2012)	Simpatico-mimético/ Anticon-vulsivante	Supresor apetito	Hipotálamo y tronco encefálico	Disfunción neurológica, estreñimiento, mareo, cefaleas, insomnio	1,2%	8,6-9,3%
BUPROPION/ NALTREXONA Contrave® Mysimba® (2014)	Antidepre-sivo/ Antagonista opioide	Supresor apetito. Incrementa sensación de saciedad	Hipotálamo	Depresión, náuseas-vómitos, cefaleas, mareos, alts. cardiacas	1,3%	3,2-5,2%

En la edad pediátrica solo está autorizado el orlistat para niños de más de 12 años de edad.

malmente en niños de más de 10 años con diabetes tipo 2, pero no está aprobada por la FDA para el tratamiento de la obesidad. Disminuye la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa, e inhibe la lipogénesis, aparte de mejorar la sensibilidad a la insulina y la secreción del péptido similar al glucagón. Se han realizado, al menos, 10 estudios con control de placebo de metformina con vistas a reducir la obesidad en los niños. El promedio de la dosis de metformina era de 1500 mg/día. La duración del tratamiento fue breve (entre 2 y 6 meses) y la reducción del IMC osciló de -0,9 a -1,8 kg/m^2 comparada con el placebo [104,105]. Los efectos secundarios principales de la metformina reportados fueron la diarrea transitoria, molestias abdominales y náuseas, que rara vez condicionaron la suspensión del tratamiento. Se demostró que una pequeña disminución en la dosis mejoraba la tolerancia sin afectar a la eficacia.

Una revisión Cochrane sistemática publicada en el año 2016 evaluó a la metformina (11 ensayos), al orlistat (4 ensayos) y un ensayo en el que se combinaba metformina y fluoxetina. Se comprobó que las intervenciones farmacológicas suelen tener cierto efecto positivo sobre el IMC, aunque su reducción ciertamente es muy modesta. Por lo general, los ensayos se consideraron de baja calidad y con tasas de abandono altas [101].

Otros fármacos que se han utilizado fuera de ficha técnica para el tratamiento de la obesidad en la adolescencia incluyen el topiramato [106] y el agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como la exenatida [107,108]. Los agonistas del GLP-1 disminuyen el gasto energético y el apetito y retrasan el vaciamiento gástrico. Dos ensayos clínicos han evaluado sus efectos en pacientes pediátricos. Los datos acumulados de los efectos del tratamiento ponen de relieve una reducción media del IMC de -3,42% a los 3 meses comparado con el grupo placebo (IC del 96%, de -5,41% a -1,42%). El efecto secundario más frecuente del GLP-1 fueron las náuseas que describen como leves y transitorias. Sin embargo, estos dos ensayos fueron de corta duración (3 meses) y se efectuaron en un número pequeño de pacientes (12 y 26, respectivamente), por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela y precisan ser confirmados por estudios a largo plazo y en un mayor número de pacientes.

En algunos pacientes hemos podido comprobar que el conjunto de medidas dirigidas a modificar sus hábitos alimentarios, fomentar la actividad física e incluso el tratamiento farmacológico no consigue revertir la severidad de su obesidad que determina un deficitario estado de salud física y de bienestar psicológico. En un reciente metaanálisis se estima que la efectividad de las intervenciones dietéticas y de los programas de cambio de estilos de vida en adolescentes con obesidad mórbida tan solo contribuye a una pérdida de solo 1,25 kg/m^2 de IMC a medio plazo [102,109]. En estas circunstancias, la cirugía bariátrica representa la última posibilidad terapéutica para estos pacientes una vez que hayan completado el desarrollo puberal y su maduración afectiva [110-113].

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Aranceta J, Gianzo M, Perez-Rodrigo C. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en población española entre 3 y 24 años. Estudio ENPE. Rev Esp Cardiol. 2019. Forthcoming.

2. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. N Engl J Med. 2010;362:485-493.

3. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. N Engl J Med. 2016;374:2430-2440.

4. Carrascosa A. Obesidad durante la infancia y adolescencia. Una pandemia que demanda nuestra atención. Med Clin (Barc) 2006;18:693-694.

5. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. An Pediatr (Barc). 2011;75:135.e1-135.e9. doi: https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.03.025.

6. Calañas-Continente A, Arrizabalaga J, Caixàs A, Cordido F; Grupo de Trabajo sobre Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en el sobrepeso y la obesidad durante la adolescencia. Grupo de Trabajo sobre Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Med Clin (Barc). 2010;135:265-273.

7. Yeste D, Carrascosa, A. Obesidad. Etiopatogenia. Factores de riesgo. Evaluación y tratamiento. Tratado de Medicina del Adolescente. Ediciones Ergon. Madrid, 2012, pp.425-440

8. Wright N, Wales J. Assessment and management of severely obese children and adolescents. Arch Dis Child. 2016;101:1161-1167.

9. Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. Am J Clin Nutr. 2009;90:1314-1320.

10. Peterson CM, Su H, Thomas DM, et al. Tri-Ponderal mass index vs body mass index in estimating body fat during adolescence. JAMA Pediatr. 2017;171:629-636.

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

12. Yeste D, Clemente M, Campos A, Fábregas A, Mogas E, Soler L, Carrascosa A. Precisión diagnóstica del índice de masa triponderal (kg/m3) para identificar el fenotipo de riesgo metabólico en pacientes obesos. An Pediatr (Barc). 2020 May 20 [Epub ahead of print]. doi: https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.004.

13. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999 - 2016. Pediatrics 2018;141:e20173459.

14. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. Eur J Endocrinol 2008;159 Suppl 1:S67-74.

15. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15 Suppl 1:487-492.

16. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. Diabetes Care 2006;29:2427-2432.

17. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. Endocrinol Nutr. 2011;58:360-369.

18. Yeste D, Betancourth S, Gussinyé M, Potau N, Carrascosa A. Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. Med Clin (Barc) 2005;125:405-408.

19. Bajaj M, Defronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. J Nucl Cardiol 2003;10:311-323.

20. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:447-452.

21. Ballabriga A, Carrascosa A. El tejido adiposo. Mucho más que un depósito de energía. En Nutrición en la Infancia y Adolescencia. 3ª Edición. pp. 607-638. Ergon. 2006. Majadahonda. Madrid.

22. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:507-524.

23. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan -The Taipei Children Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:1265-1271.

24. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. [Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease]. Med Clin (Barc). 2005;124:388-395

25. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006;116:1784-1792.

26. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. Diabetes Care 2006;29:51-56.

27. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev 2003;24:278-301.

28. Gómez-Ambrosi, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. Rev Esp Obes 2008;264-279.

29. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, et al. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. Diabetes Care 2007;30:1892-1894.

30. Goodman E, Graham TE, Dolan LM, Daniels SR, Goodman ER, Kahn BB. The relationship of retinol binding protein 4 to changes in insulin resistance and cardiometabolic risk in overweight black adolescents. J Pediatr 2009;154:67-73.

31. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, et al. Retinol-binding protein 4 levels in obese children and adolescents with glucose intolerance. Horm Res Paediatr 2010;73:335-340.

32. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:715-725.

33. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. Lancet 2003;362:951-957.

34. Caprio S, Hyman LD, Limb C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent

girls. Am J Physiol 1995;269(1 Pt 1):E118-E126. doi: https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.269.1.E118.

35. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2000;106:473-481.

36. Castaño C, Kalko S, Novials A, Párrizas M. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:12158-12163.

37. Parrizas M, Mundet X, Castaño C, et al. miR-10b and miR-223-3p in serum microvesicles signal progression from prediabetes to type 2 diabetes. J Endocrinol Invest. 2019 Nov 12. doi: https:doi.org/10.1007/s40618-019-01129-z.

38. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. Physiology (Bethesda). 2016;31:283-293.

39. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. Gut Microbes. 2018;9:308-325.

40. Cañete R, Gil-Campos M, Aguilera CM, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. Eur J Nutr 2007;46:181-187.

41. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:108-113.

42. Rosenbloom Alan, Young Robert S, Joe Jennie R, Winter William E: Emerging Epidemic of Type 2 Diabetes in Youth. Diabetes Care 1999,22:345-353.

43. Fagot-Campagna A: Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:1395-1402.

44. Ballabriga A, Carrascosa A. Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia. En Nutrición en la Infancia y Adolescencia 3ª Edición. pp. 705-727. Ergon. 2006. Majadahonda. Madrid.

45. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. Diabetes 1997;46:701-710.

46. Costa B. Intolerancia a la glucosa. Ese frágil umbral hacia la diabetes mellitus. Med Clin (Barc) 1998;110:180-182.

47. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350:2362-2374.

48.Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2526-2539.

49. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002;346:802-810

50. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. Diabetes Care 2003;26:118-124.

51. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. N Engl J Med 1990;322:223-228.

52 Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia 2003;46:3-19.

53. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:405-419.

54. Weiss R, Santoro N, Giannini C, Galderisi A, Umano GR, Caprio S. Prediabetes in youth - mechanisms and biomarkers. Lancet Child Adolesc Health. 2017; 1:240-248.

55. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. Diabetes Care 2005;28:902-909

56. Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes?. Diabetes Care 2009;32:100-105.

57. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. Pediatrics 2005; 116:473.

58. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:159.

59. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.

60. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for deve-

loping insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. Diabetes 2002;51:204-209.

61. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157:821-827.

62. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007;369:2059-2061.

63. Yeste D, Mesa MP, Tomasini R, Carrascosa A. Prevalence of the metabolic syndrome (IDF Criteria, 2007) in obese Spanish children and adolescents. Horm Res 2009;72 (Suppl 3):294.

64. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. N Engl J Med 2007; 357:2371-2379.

65. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. J Pediatr 2005; 147:651-656.

66. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. Circulation 2005; 112:1789-1797.

67. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity predicts carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. J Pediatr 2010; 156:592-597.

68. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, et al. Impact of Lipid Measurements in Youth in Addition to Conventional Clinic-Based Risk Factors on Predicting Preclinical Atherosclerosis in Adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. Circulation 2018; 137:1246.

69. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, et al. Utility of Different Blood Pressure Measurement Components in Childhood to Predict Adult Carotid Intima-Media Thickness. Hypertension. 2019;73:335-341.

70. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, et al. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. 2017;6.pii: e00563.

71. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. Pediatr Res 2007; 61:345.

72. Shah AS, Gao Z, Urbina EM, Kimball TR, Dolan LM. Prediabetes: the effects on arterial thickness and stiffness in obese youth. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:1037-1043.

73. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol. 2012;176 Suppl 7:S142-149.

74. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4759.

75. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. Obes Facts. 2017;10:207-215.

76. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? Eur J Endocrinol. 2014;171:R209-19.

77. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, et al.; North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. Diabetes Care. 2013;36:2388-2394.

78. Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1071-1078.

79. Blüher M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. Curr Opin Lipidol. 2010;21:38-43.

80. Griera JL, Contreras J. ¿Existe el obeso sano? Endocrinol Nutr. 2014;61:47-51.

81. Alberti K G, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome ?a new worldwide definition. Lancet. 2005;366:1059-1062.

82. Blüher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? Metabolism. 2014;63:1084-1092.

83. Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy

obesity in children: a scoping review. Obes Rev. 2018;19:1476-1491.

84. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:152-162.

85. Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:249-258.

86. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? Am J Clin Nutr. 2019;110:533-539.

87. Wu F, Buscot MJ, Juonala M, et al. Association of Youth Triponderal Mass Index vs Body Mass Index With Obesity-Related Outcomes in Adulthood. JAMA Pediatr. 2018;172:1192-1195.

88. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, et al. Triponderal mass index rather than body mass index: An indicator of high adiposity in Italian children and adolescents. Nutrition. 2019;60:41-47.

89. Heinzle S, Ball GD, Kuk JL. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. Pediatr Obes. 2016;11:425-33.

90. Cadenas-Sanchez C, Ruiz JR, Labayen I, et al. Prevalence of Metabolically Healthy but Overweight/Obese Phenotype and Its Association With Sedentary Time, Physical Activity, and Fitness. J Adolesc Health. 2017;61:107-114.

91. Rocha EPAA, Vogel M, Stanik J, et al. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. Horm Res Paediatr. 2018;90:19-27.

92. Ashley-Martin J, Ensenauer R, Maguire B, Kuhle S. Predicting cardiometabolic markers in children using tri-ponderal mass index: a cross-sectional study. Arch Dis Child. 2019;104:577-582.

93. Prince RL, Kuk JL, Ambler KA, Dhaliwal J, Ball GD. Predictors of metabolically healthy obesity in children. Diabetes Care. 2014;37:1462-1468.

94. Smith KJ, Bessell E, Magnussen CG, Dwyer T, Venn AJ. Does youth adiposity, or change in adiposity from youth to adulthood, predict metabolically healthy obesity in adulthood? Pediatr Obes. 2016;11:349-353.

95. Khokhar A, Chin V, Perez-Colon S, et al. Differences between Metabolically Healthy vs Unhealthy Obese Children and Adolescents. J Natl Med Assoc. 2017;109:203-210.

96. Margolis-Gil M, Yackobovitz-Gavan M, Phillip M, Shalitin S. Which predictors differentiate between obese children and adolescents with cardiometabolic complications and those with metabolically healthy obesity? Pediatr Diabetes. 2018;19:1147-1155.

97. Vukovic R, Milenkovic T, Mitrovic K, et al. Preserved insulin sensitivity predicts metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents. Eur J Pediatr. 2015;174:1649-1655.

98. Yeste D, García-Reyna N, Gussinyer S, et al. Perspectivas actuales del tratamiento de la obesidad infantil. Rev Esp Obes. 2008;6:139-152.

99. García-Reyna NI, Gussinyer S, Carrascosa A. "Niñ@s en Movimiento": a program for the treatment of childhood obesity. Med Clin (Barc). 2007;129:619-623.

100. Cardel MI, Jastreboff AM, Kelly AS. Treatment of Adolescent Obesity in 2020. JAMA. 2019 Sep 30. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2019.14725.

101. Mead E, Atkinson G, Richter B, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 29;11:CD012436. doi: https://doi.org/10.1002/14651858.CD012436.

102. Steinbeck KS, Lister NB, Gow ML, Baur LA. Treatment of adolescent obesity. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:331-344.

103. Chanoine J-P, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293:2873-2883.

104. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. JAMA Pediatr. 2014; 168:178-184.

105. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. Diabetes Care. 2009;32:1743-1745.

106. Fox CK, Marlatt KL, Rudser KD, Kelly AS. Topiramate for weight reduction in adolescents with severe obesity. Clin Pediatr (Phila). 2015;54:19-24.

107. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, Fox CK, Metzig AM, Coombes BJ,.et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo controlled, clinical trial. JAMA Pediatr. 2013;167:355-360.

108. Kelly AS, Metzig AM, Rudser KD, Fitch AK, Fox CK, Nathan BM, et al. Exenatide as a weight-loss therapy in extreme pediatric obesity: a randomized, controlled pilot study. Obesity (Silver Spring). 2012;20:364-370.

109. Ho M, Garnett SP, Baur L, et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. Pediatrics 2012;130:e1647–1671. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2012-1176. Epub 2012 Nov 19.

110. Yeste D, Vilallonga R, Campos A, Fábregas A, Mogas E, Clemente M. Cirugía bariátrica: Indicaciones clínicas en la edad pediátrica. Resultados a largo plazo. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; 9:15-22. doi: https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Oct.486.

111. Vilallonga R, Moreno Villares JM, Yeste Fernández D, et al. Initial Approach to Childhood Obesity in Spain. A Multisociety Expert Panel Assessment. Obes Surg. 2017;27:997-1006.

112. Vilallonga R, Yeste D, Lecube A, Armengol M, Fort JM. [A bariatric surgery programme in adolescents. Preliminary results]. Cir Esp. 2013;91:685-687.

113. Vilallonga R, Yeste D, Lecube A, Fort JM. [Bariatric surgery in adolescents]. Cir Esp. 2012;90:619-25.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.592

Experiencia y resultados de la cirugía bariátrica en adolescentes

Results and experience of bariatric surgery in adolescents

Ramón Vilallonga[1], Diego Yeste[2], Marta Barros[3], José Manuel Fort[3], Andrea Ciudin[4], Manel Armengol[3]

[1]Unidad de Cirugía Bariátrica Endocrino-Metabólica. Hospital Universitario Vall d´Hebron, Barcelona. ELSAN, Clinique St-Michel. Toulon (Francia)
[2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
[3]Unidad de Cirugía Bariátrica Endocrino-Metabólica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
[4]Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La obesidad infantil supone un reto en su manejo para las personas implicadas en su tratamiento. Las comorbilidades asociadas y el grado de obesidad que padecen los niños y adolescentes han potenciado el uso del tratamiento más efectivo para su tratamiento como es la cirugía. En un entorno de manejo multidisciplinar y con todos los actores implicados en el tratamiento médico y quirúrgico de la obesidad, esta población de edad puede beneficiarse del tratamiento quirúrgico. Presentamos en este artículo las consideraciones más relevantes para poder ofrecer con garantías estos tratamientos quirúrgicos con el fin de mejorar las enfermedades asociadas a la obesidad y la calidad de vida, aunque faltan evidencias de sus beneficios a medio largo plazo de los adolescentes operados.

Introducción

La obesidad en la edad pediátrica constituye un problema emergente a día de hoy, cuya solución representa un reto terapéutico. En España, la prevalencia de sobrepeso en la población entre 3 y 24 años se estima en el 34,1% y de obesidad en el 10,3% [(1)]. Esta patología se asocia a múltiples efectos adversos tanto inmediatos como a largo plazo, tales como dislipemia, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de apnea del sueño o hígado graso no alcohólico [(2)]. Además, los datos indican que los adolescentes obesos tienen un 85% de probabilidades de mantener esa condición en la edad adulta [(3)].

Un estudio reciente en Gran Bretaña, que comparaba la aplicación del programa HELP (*Healthy Eating and Lifestyle Programme*) con una única sesión educativa, no encontró diferencias significativas entre ambos grupos, concluyendo la necesidad de intervenciones más estructuradas y complejas [(4)]. Asimismo, un metaanálisis publicado en 2012 estima en solamente 1,25 kg/m^2 la pérdida ponderal en los adolescentes obesos mórbidos gracias a los cambios en el estilo de vida [(5)].

En este contexto, la cirugía bariátrica se ofrece como herramienta terapéutica, siendo hoy en día aceptada en la mayoría de hospitales de Europa y América. Aun así, se trata de una solución no exenta de polémica. En Estados Unidos, todavía más del 50% de los pediatras afirman que no derivarían a un niño o adolescente para someterse a una intervención de este tipo [(6)].

Por una parte, la cirugía ha demostrado mejores resultados que intervenciones más conservadoras. El fracaso de las mismas, el aumento de mortalidad en caso de abstinencia terapéutica y los primeros resultados de estudios sobre la cirugía bariátrica en adolescentes indican que puede ser una opción terapéutica exitosa [(7)] .

Por otra, los resultados a largo plazo todavía no han sido estudiados en profundidad. Además, no todos los adolescentes parecen beneficiarse de la misma forma, y aún no somos capaces de discernir quienes obtendrán mayores ventajas [(8)].

Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico se reserva para un número reservado de pacientes, seleccionados cuidadosamente por un equipo multidisciplinar de expertos en obesidad pediátrica integrado por endocrinólogos, nutricionistas, psicólogos, neurofisiólogos,

cirujanos ortopédicos, anestesistas y cirujanos especialistas en cirugía bariátrica [9,10]. Es necesaria una evaluación psiquiátrica exhaustiva y descartar causas secundarias de obesidad para considerarlo [2].

Indicaciones

Los criterios de inclusión varían entre países. Asimismo, ciertas guías aplican criterios equivalentes a los de los adultos (IMC ≥40 o ≥35 con comorbilidades), mientras que otras son más específicas e incluyen ítems como un desarrollo puberal Tanner 4-5, una evaluación paidopsiquiátrica positiva y haber alcanzado un 95% de su estatura final tomando la edad ósea como referencia [11].

Las indicaciones y contraindicaciones establecidas en las guías de cirugía bariátrica en adolescentes 2018 de la *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBS) se resumen en la Tabla 1.

Técnicas quirúrgicas

Las intervenciones quirúrgicas a realizar se dividen, de forma simplista en tres categorias: restrictivas, mixtas y malabsorptivas.

Las consideradas puramente restrictivas son el balón gástrico (endoscopia), la banda gástrica ajustable y la gastrectomía vertical. La derivación biliopancreática con/sin cruce duodenal se clasifica dentro de los pro-

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones de la cirugía bariátrica en el adolescente.

INDICACIONES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL ADOLESCENTE		
IMC	≥35kg/m^2	**Comorbilidades graves:** • Diabetes mellitus tipo 2 • Síndrome de apnea obstructiva del sueño moderada/severa (Índice apnea/hipopnea >15) • Pseudotumor cerebri • Esteatosis severa (no alcohólica)
	≥40kg/m^2	**Comorbilidades menos graves:** • Síndrome de apnea obstructiva del sueño leve (Índice apnea/hipopnea <15) • Hipertensión arterial • Resistencia insulínica • Prediabetes • Dislipidemia • Deterioro de calidad de vida
Estadio de Tanner	• Grado IV-V	
Cambios estilo de vida	• Capacidad de comprender los cambios necesarios	
Psicosocial	• Evidencia de madurez • Comprensión de riesgos y beneficios de la cirugía • Evidencia de apoyo familiar y social • Evidencia de que paciente y familia pueden cumplir con las recomendaciones de cuidado pre y postoperatorio	
Fracaso en tratamiento previo	• Para ser candidato a cirugía bariátrica, el adolescente debe haber fracasado en una intervención de control de peso por equipo multidisciplinar de al menos 6 meses	
CONTRAINDICACIONES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL ADOLESCENTE		
• Causa médicamente corregible de obesidad • Consumo activo de alcohol y otras substancias • Condición médica, psicosocial o cognitiva del adolescente que impida la adherencia a las indicaciones o que afecte la capacidad de decisión • Embarazo y lactancia • Planificación de embarazo en los 2 años posteriores a la cirugía • Incapacidad del paciente o de los padres para comprender los riesgos y beneficios del procedimiento quirúrgico • Patologías psiquiátricas no tratadas o descompensadas		

Adaptado de: Update on bariatric surgery in adolescence. *Curr Opin Pediatr* 2015, 27:370-376. Ver referencia 12.

cedimientos malabsoptivos y el bypass gástrico combina características de ambos grupos, definiéndose como una técnica mixta [9,13].

La elección concreta de la técnica depende tanto del objetivo principal del tratamiento (pérdida de peso vs. control de comorbilidades), como del riesgo cardiovascular, la patología digestiva asociada, las preferencias del paciente y la experiencia del equipo tratante [14]. Este último punto es especialmente relevante a la hora de hablar de adolescentes, en los cuales la experiencia general es más escasa.

A continuación, describiremos las técnicas quirúrgicas bariátricas más habituales, de más a menos aplicadas en la adolescencia.

Banda gástrica ajustable

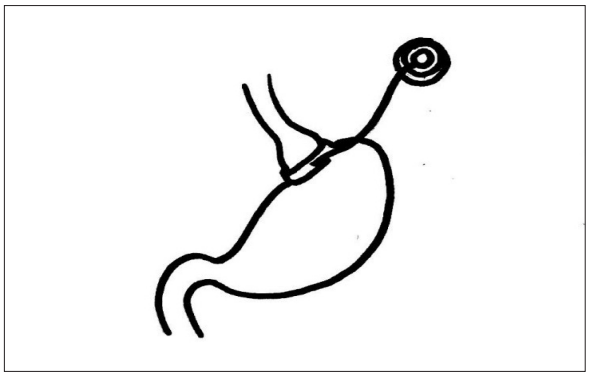


Figura 1. Banda gástrica ajustable.

La banda gástrica ajustable (Figura 1) es una de las técnicas más antiguas y más utilizadas en Estados Unidos. La ausencia de déficits nutricionales significativos, la posibilidad de ajuste y su potencial reversibilidad la convierten en una técnica segura y poco invasiva, lo cual podría ser ideal para la población adolescente [15].

Sin embargo, no está exenta de complicaciones. De hecho, el índice de las mismas fluctúa entre el 12 y el 35% según las series, siendo las principales el deslizamiento de la banda, la perforación gastroesofágica y la hernia de hiato. La solución ideal para evitar estos problemas requiere de estudios adicionales, así como la eficacia a largo plazo de la colocación de este dispositivo en adolescentes [16]. En nuestro centro, no se dipone de experiencia con este procedimiento.

Bypass gástrico en Y de Roux

El bypass gástrico (Figura 2) es, junto con la gastrectomía vertical, una de las cirugías bariátricas más realizadas en adultos [17]. Asimismo, históricamente ha sido la técnica más utilizada en adolescentes [18]. Estudios como el publicado por Thomas H. Inge *et al.* en *The New England Journal of Medicine* [19] muestran

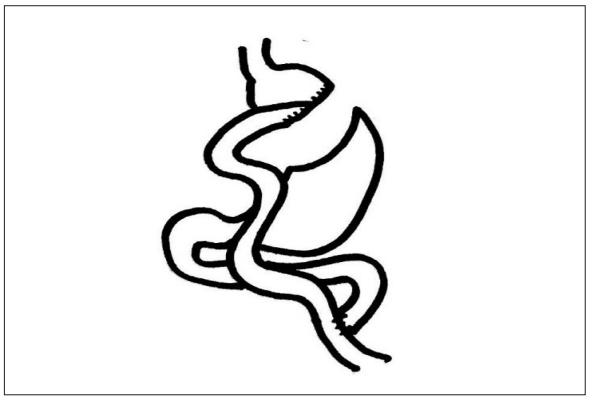


Figura 2. Bypass gástrico en Y de Roux.

que la pérdida ponderal a 5 años vista lograda en la adolescencia mediante este procedimiento iguala a la de los adultos. Además, la remisión de la diabetes y la hipertensión arterial es más frecuente que en estos últimos (19,20). Sin embargo, además de la complejidad del acto quirúrgico, este procedimiento comporta el riesgo de ciertas complicaciones características del mismo tales como la hernia interna, el síndrome de Dumping o deficiencias nutricionales [21].

Gastrectomía vertical

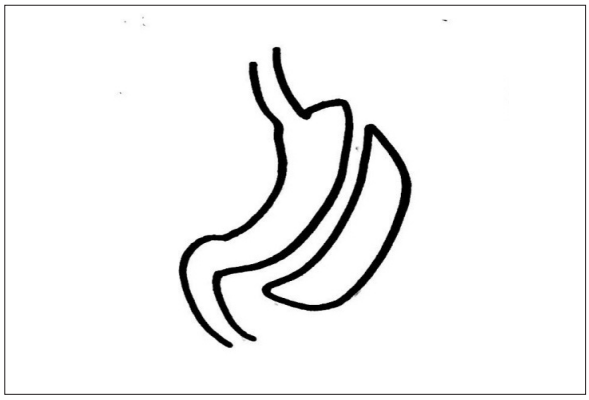


Figura 3. Gastrectomía vertical.

La gastrectomía vertical o Sleeve (Figura 3) ha desbancado en los últimos años al bypass gástrico como la cirugía bariátrica más frecuentemente realizada [22]. Ha demostrado ser más rápida y simple de realizar, con resultados similares en cuanto a resolución de comorbilidades y pérdida ponderal [23,24], al menos a corto plazo. No existen todavía datos de seguimiento a largo plazo [25]. Sin embargo, la técnica se ha asociado a un incremento de reflujo gastroesofágico y a una tasa alta de reconversiones. Por ese motivo, su uso se ha aplanado y puesto en cuestión a la espera de mayores resultados.

En nuestro centro se ha practicado esta cirugía a 9 pacientes en los últimos 7 años, con edades inferiores a 16 años, siendo el IMC medio prequirúrgico de 48 ± 7,6 kg/m^2 y el IMC medio a los 3,7 ± 2,2 años de 31,3

± 4,4 kg/m^2. Hubo una única complicación postoperatoria relevante, en forma de absceso abdominal [26].

Balón intragástrico

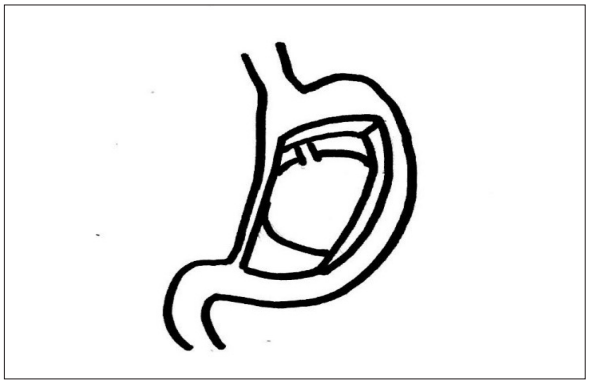


Figura 4. Balón intragástrico.

De las técnicas mencionadas la menos utilizada y estudiada en adolescentes es la implantación del balón gástrico (Figura 4). Hasta ahora se han considerado superiores tanto el bypass gástrico como la gastrectomía tubular en resultados postquirúrgicos inmediatos y en tasa de reintervención [27].

Por ello se realizó un estudio en el Hospital Vall d'Hebron en 2018 con 8 pacientes, cumpliendo todos ellos los criterios de selección anteriormente descritos. La colocación de los dispositivos se realizó de forma endoscópica, bajo anestesia general y se mantuvieron 6 meses. Los resultados a los 18-24 meses mostraron cuatro pacientes que mantuvieron la perdida ponderal obtenida (pérdida de IMC de -11 ± 3,7 DE), mientras que los restantes recuperaron o incrementaron ligeramente el peso previo (IMC de +2,3 ± 2,4 DE). Dos de los pacientes que habían logrado mantener el peso lo recuperaron a lo largo del seguimiento. Por lo tanto, la conclusión obtenida fue que, siendo un método prácticamente inocuo siendo realizado por profesionales con experiencia, debería ser estudiada la posibilidad de implantarlo reforzando la educación respecto al estilo de vida [26].

Derivación biliopancreática con/sin cruce duodenal

La derivación biliopancreática (Figura 5) es una técnica malabsortiva, usualmente reservada para obesidades muy extremas [28]. La mayoría de las guías la consideran contraindicada en niños y adolescentes, dado el alto riesgo de malnutrición a largo plazo [6].

Conclusiones

La conclusión más clara e inmediata a la que lleva la revisión de este tema es la falta de experiencia y estudios sobre el mismo. La cirugía bariátrica en adolescentes es tan novedosa como el aumento de la tasa de obesidad en esta franja de edad.

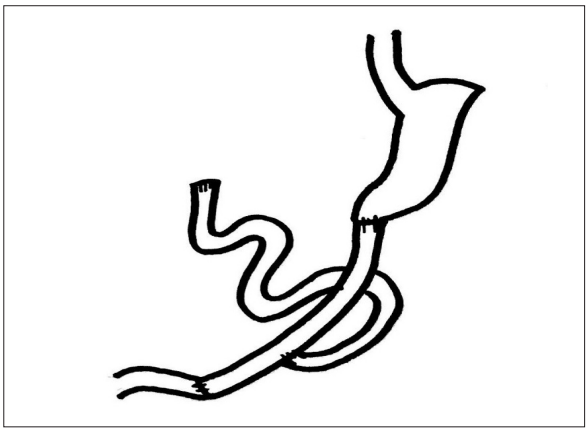


Figura 5. Derivación biliopancreática.

Sin embargo, sí que podemos afirmar que los estudios existentes, si bien carecen de resultados a largo plazo, indican que el camino es el correcto. La cirugía bariátrica, siempre seleccionando cuidadosamente y a través de un comité multidisciplinar a los pacientes subsidiarios a someterse a ella, podría ser tan efectiva en adolescentes como lo es en los adultos. Esto es así siempre y cuando se realice en unidades especializadas en obesidad pediátrica de hospitales de tercer nivel, por especialistas experimentados y haciendo hincapié en las modificaciones del estilo de vida. En estas condiciones, podemos afirmar que las técnicas quirúrgicas que hemos descrito pueden llegar a ser tan seguras y efectivas como en adultos, e incluso llevar a una resolución de comorbilidades más eficiente y duradera que en estos últimos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Aranceta J, Gianzo M, Perez-Rodrigo C. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en población española entre 3 y 24 años. Estudio ENPE. Rev Esp Cardiol. 2020; 73 (4): 290-9.

2. Desai NK, Wulkan ML, Inge TH. Update on Adolescent Bariatric Surgery. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45(3):667-76.

3. Berall G, Balko K. As presented at the University of Saskatchewan's Obesity: New Prescriptions for the Canadian Epidemic. CME conference (October 17, 2003). 2004;5.

4. Christie D, Hudson LD, Kinra S, et al. A community-based motivational personalised lifestyle intervention to reduce BMI in obese adolescents: results from the Healthy Eating and Lifestyle Programme

(HELP) randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2017;102(8):695-701.

5. Ho M, Garnett SP, Baur L, et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. Pediatrics. 2012;130(6):e1647-1671.

6. Telem DA, Pratt JS. Cirugía bariátrica en niños y adolescentes, ¿cómo podemos luchar contra el prejuicio? Cir Esp. 2012;90(10):617-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.08.003.

7. Durkin N, Desai AP. What Is the Evidence for Paediatric/Adolescent Bariatric Surgery? Curr Obes Rep. 2017;6(3):278-85.

8. Beamish AJ, Reinehr T. Should bariatric surgery be performed in adolescents? Eur J Endocrinol. 2017;176(4):D1-15.

9. Vilallonga R, Moreno Villares JM, Yeste Fernández D, et al. Initial Approach to Childhood Obesity in Spain. A Multisociety Expert Panel Assessment. Obes Surg. 2017;27(4):997-1006.

10. Vilallonga R, Yeste D, Lecube A, Armengol M, Fort JM. Programa de cirugía bariátrica en adolescentes. Resultados preliminares. Cir Esp. 2013;91(10):685-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.06.003.

11. Ruiz de Adama JC, Sánchez Santos R. Cirugía de la obesidad mórbida. 2a ed. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos; 2012. 67-72 p.

12. Amezquita GMV, Baeza LC, Ríos EM, et al. Cirugía bariátrica en adolescentes. Rev Chil Pediatr. 2019;90(1):17-25.

13. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(4):550-61.

14. Funseco S. Declaración de Vitoria Gasteiz: Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica y metabólica. BMI J. 2015;5(3): 842-45. Available at: https://www.bmi-journal.com/index.php/bmi/article/view/299/pdf.

15. Al-Qahtani AR. Laparoscopic adjustable gastric banding in adolescent: safety and efficacy. J Pediatr Surg. 2007;42(5):894-7.

16. Horgan S, Holterman MJ, Jacobsen GR, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of adolescent morbid obesity in the United States: a safe alternative to gastric bypass. J Pediatr Surg. 2005;40(1):86-90; discussion 90-1.

17. Fernando Maluenda G. Cirugía bariátrica. Rev Médica Clínica Las Condes. 2012;23(2):180-8.

18. Inge TH, Jenkins TM, Xanthakos SA, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5): a prospective follow-up analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(3):165-73.

19. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Five-Year Outcomes of Gastric Bypass in Adolescents as Compared with Adults. N Engl J Med. 2019;380(22):2136-2145.

20. Oberbach A, Neuhaus J, Inge T, et al. Bariatric surgery in severely obese adolescents improves major comorbidities including hyperuricemia. Metab Clin Exp. 2014;63(2):242-9.

21. Ma IT, Madura JA. Gastrointestinal Complications After Bariatric Surgery. Gastroenterol Hepatol. 2015;11(8):526-35.

22. Bolling CF, Armstrong SC, Reichard KW, Michalsky MP; SECTION ON OBESITY, SECTION ON SURGERY. Metabolic and Bariatric Surgery for Pediatric Patients With Severe Obesity. Pediatrics. 2019;144(6):e20193224. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2019-3224.

23. Steinbeck KS, Lister NB, Gow ML, Baur LA. Treatment of adolescent obesity. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(6):331-44.

24. Norain A, Arafat M, Burjonrappa S. Trending Weight Loss Patterns in Obese and Super Obese Adolescents: Does Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Provide Equivalent Outcomes in both Groups? Obes Surg. 2019;29(8):2511-6.

25. Zwintscher NP, Azarow KS, Horton JD, Newton CR, Martin MJ. The increasing incidence of adolescent bariatric surgery. J Pediatr Surg. 2013;48(12):2401-7.

26. Yeste D, Vilallonga R, Campos A, Fábregas A, Mogas E, Clemente M. Cirugía bariátrica: Indicaciones clínicas en la edad pediátrica. Resultados a largo plazo. Rev Esp Endocrinol Pediátrica. 2018;9(3):15-22. doi: https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Oct.486.

27. Akinkuotu AC, Hamilton JK, Birken C, et al. Evolution and Outcomes of a Canadian Pediatric Bariatric Surgery Program. J Pediatr Surg. 2019;54(5):1049-53.

28. Nieto Zermeño J, Bracho Blanchet E, Ondorica Flores R. Cirugía bariátrica en los niños: ¿Necesidad o exageración? Bol Méd Hosp Infant México. 2010;67(1):74-80.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.601

Diabetes tipo 1 y ejercicio

Type 1 diabetes and exercise

Iñigo San-Millán

Departamento Medicina, División de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes, Departamento Fisiología Humana y Nutrición. Universidad de Colorado. Colorado (USA)

Introducción

La diabetes tipo 1 (DT1) presenta múltiples retos metabólicos los cuales pueden complicarse durante el ejercicio. La "homeostasis" de la concentración de los niveles sanguíneos de glucosa se ve a menudo trastornada por la actividad física. El tipo de ejercicio, así como la intensidad y duración del mismo, ocasionan distintos tipos de respuesta bioenergética celular y de utilización de sustratos, sobre todo de la glucosa, el cual es un sustrato energético clave en la actividad física.

El nivel de glucogenolisis muscular y hepática, el grado de la absorción muscular de la glucosa y el ritmo de la glucolisis celular, crean un impacto directo en los niveles de concentración de glucosa durante y después del ejercicio en personas con DT1.

La actividad física proporciona múltiples beneficios a las personas con DT1 [1]. En general, los niveles de actividad física en personas con DT1 son bajos. Según diferentes estudios, estos rangos oscilan entre el 19-63% [2-5]. Históricamente, a muchas personas con DT1 se les desaconsejaba realizar actividad física debido a las mencionadas posibles consecuencias del ejercicio sobre el control de la glicemia y posible desencadenante de situaciones metabólicas peligrosas. Actualmente, la mayoría de los profesionales de la salud que trabajan con personas con DT1 aconsejan la práctica de ejercicio físico frecuente a dicha población.

Sin embargo, a pesar de los múltiples beneficios de la actividad física en las personas con DT1, las disrupciones de los niveles sanguíneos de glucosa causados por el ejercicio pueden tener consecuencias metabólicas indeseables e incluso peligrosas. Desafortunadamente, estas situaciones metabólicas originan que muchas personas abandonen la actividad física y por tanto los importantes beneficios para la salud.

En general, existe una falta de entendimiento del metabolismo del ejercicio y demandas bioenergéticas musculares, entre una importante parte de los profesionales de la salud, lo cual hace difícil la prescripción de ejercicio correcta a personas con DT1.

Por otra parte, miles de personas con DT1 realizan deporte competitivo y recreacional demostrando que es posible llegar a practicar deporte al mas alto nivel. El importante aumento de esta población a nivel mundial enfatiza la necesidad de un mayor entendimiento sobre la correcta prescripción de ejercicio a deportistas con DT1.

Debido a la necesidad de educar tanto a profesionales de la salud como a personas con DT1, la organización JDRF (*Juvenile Diabetes Research Foundation*) estableció en 2015 el primer grupo de trabajo internacional y multidisciplinario con la finalidad de crear pautas sobre el ejercicio y DT1. En 2017, el citado grupo de trabajo, del que tuve el honor de ser partícipe, publicó un consenso sobre la DT1 y el ejercicio [6]. Durante estos años nuestro grupo de trabajo ha realizado distintas conferencias por varios países del mundo con la finalidad de trasladar estas pautas y consenso sobre ejercicio y DT1 tanto a profesionales de la salud como a personas con DT1.

La finalidad de esta pequeña revisión, es la de explicar las respuestas metabólicas del ejercicio en personas con DT1 de cara al mejor entendimiento de la prescripción del ejercicio y el manejo de la administración de insulina a personas con DT1.

Respuestas metabólicas al ejercicio

El ejercicio físico conlleva distintos tipos de intensidades y duraciones, las cuales ocasionan distintas respuestas metabólicas. Las necesidades bioenergéticas celulares dictan la utilización de sustratos para

proporcionar energía, principalmente mediante los ácidos grasos y los carbohidratos (CHO).

Las intensidades de ejercicio bajas (ejercicio "aeróbico") se caracterizan por un estado oxidativo donde la principal fuente de energía son los ácidos grasos, y con ligera aportación de los CHO. Es importante tener en cuenta este concepto, sobre todo para entender la hipoglucemia durante el ejercicio en personas con DT1. Históricamente, se ha tenido la idea de que el único substrato energético utilizado a bajas intensidades de ejercicio son las grasas y sin aportación energética de la glucosa. Este concepto es erróneo, ya que a intensidades bajas de trabajo también se oxida la glucosa como fuente de energía (para mayor revisión [7]). A estas intensidades de trabajo, las fibras musculares reclutadas principalmente son las fibras oxidativas o tipo 1 (lentas). A medida que la intensidad del ejercicio aumenta, la demanda de mayor velocidad a la hora de producir ATP aumenta y por tanto existe un importante cambio bioenergético, donde la aportación bioenergética de las grasas disminuye y la de glucosa aumenta. Esto es debido a que la capacidad de producir ATP a través de la oxidación de las grasas es bastante más lenta que la de los carbohidratos. En esta situación metabólica, las fibras requeridas para la contracción muscular son las fibras rápidas o tipo IIa, que son altamente glucolíticas. A intensidades de ejercicio más altas aún (al umbral del lactato) la demanda de producción de ATP es muy elevada y las grasas ya no pueden sostener dicha demanda y por tanto la glucosa es el único substrato utilizado, aumentando significativamente la utilización de glucosa (Figura 1). Finalmente, a intensidades superiores al consumo máximo de oxigeno ($VO2_{max}$), la aportación de energía es exclusivamente anaeróbica y los músculos dependen del ATP almacenado en el músculo, así como del sistema ATP-PC (fosfocreatina).

Dentro del complejo mecanismo de regulación de la movilización de sustratos energéticos, las catecolaminas juegan un papel importante (Figura 2). A intensidades bajas, las catecolaminas promueven la lipolisis, mientras que a intensidades altas las catecolaminas causan restricción sanguínea al tejido adiposo y por tanto inhiben la lipólisis. A intensidades elevadas, las catecolaminas son responsables de la glucogenolisis, la cual es la degradación del glucógeno a glucosa, tanto en el hígado como en el músculo. La glucogenolisis hepática tiene como principal misión la expor-

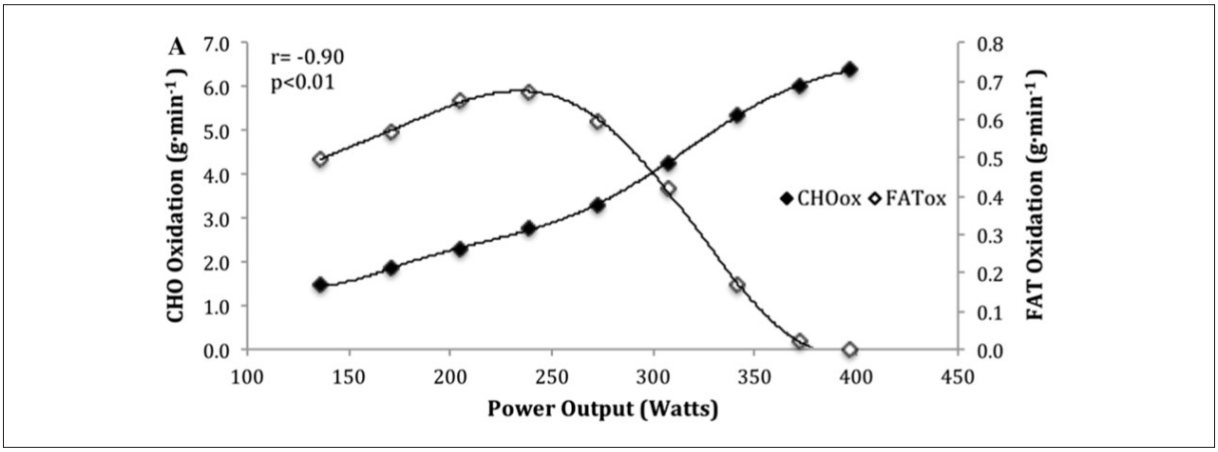


Figura 1. Utilización de grasas y carbohidratos a distintas intensidades de ejercicio [7].

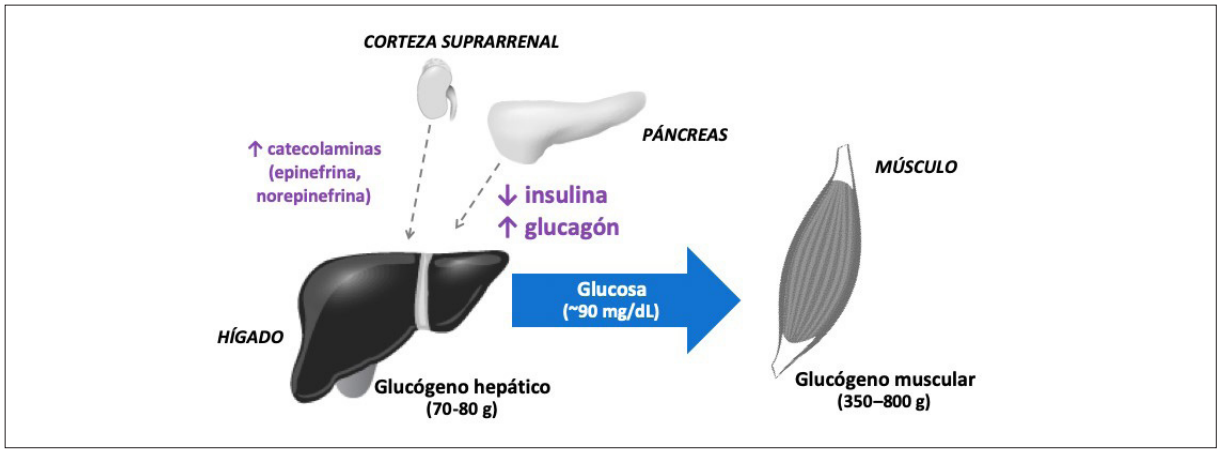


Figura 2. Regulación de la glucogenólisis hepática y exportación de glucosa al músculo.

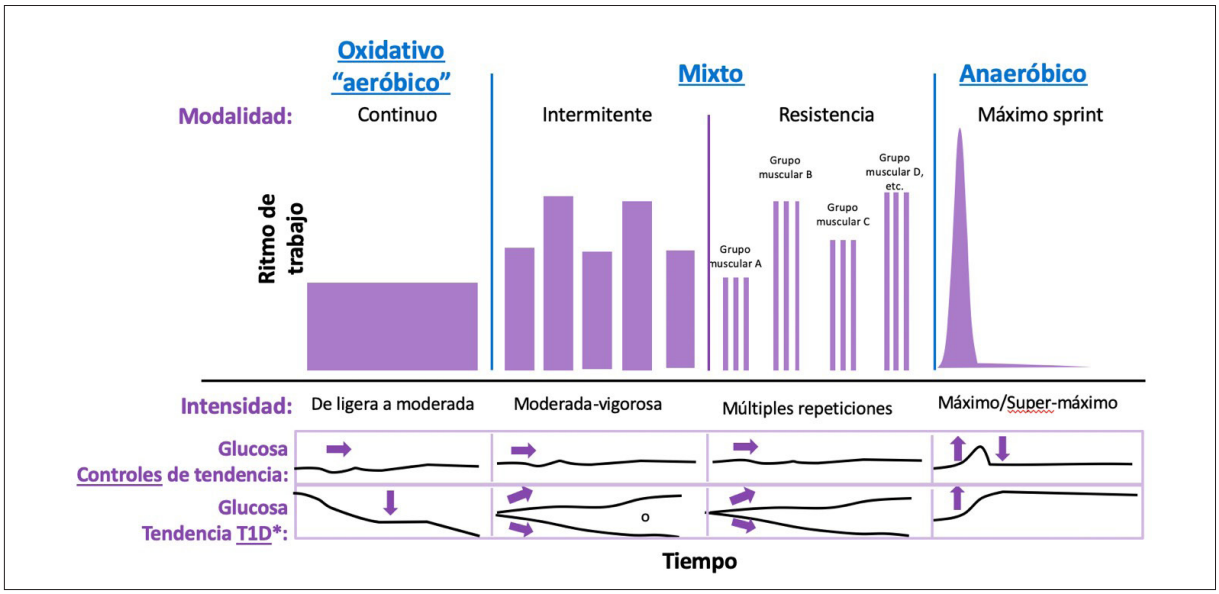


Figura 3. Respuesta de la glucosa sanguínea a distintas intensidades de ejercicio [10].

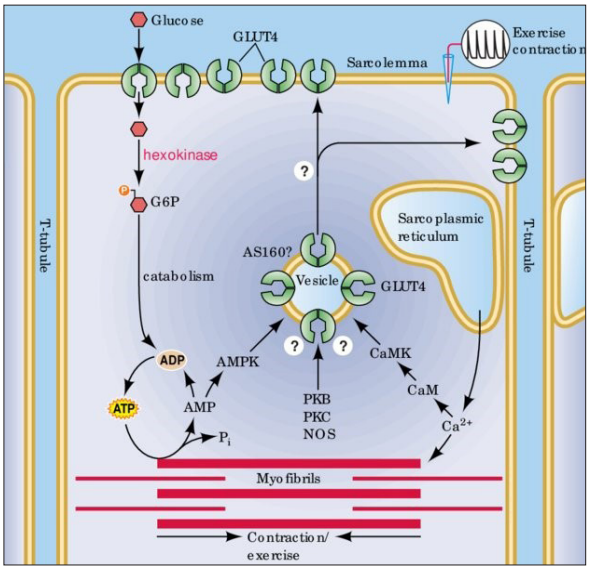


Figura 4. Regulación de la entrada de glucosa mediante la translocación de los GLUT-4 mediada por la contracción muscular durante el ejercicio [9].

tación de glucosa hacia el musculo conllevando un aumento de la glucosa sanguínea. Este concepto es de suma importancia para entender la hiperglucemia originada por el ejercicio, especialmente inmediatamente después del ejercicio.

En personas que no padecen diabetes tipo 1, existe un alto control de los niveles de glucosa sanguíneos. Sin embargo, en personas con DT1, este control es mas difícil, lo cual conlleva situaciones de hipo/hiperglicemias frecuentes. En este caso, la demanda bioenergética y metabólica dicta las concentraciones de glucosa sanguínea (Figura 3).

La entrada de glucosa a los músculos durante el ejercicio

El músculo esquelético es el órgano mayor consumidor de glucosa. Aunque ignorado durante muchos años, el músculo esquelético es fundamental para la metabolización y control de la glucosa sanguínea.

En reposo y estado postprandial, el músculo esquelético es el encargado de metabolizar cerca del 80% de la glucosa sanguínea [8]. Los transportadores de glucosa, GLUT-4, se encuentran en vesículas celulares en el citoplasma. La insulina activa la translocación de los GLUT-4 al sarcolema (membrana celular del músculo). Sin embargo, durante el ejercicio, la entrada de glucosa en las células musculares no es insulinodependiente, sino que es facilitada por la propia contracción muscular [9]. Esta contracción muscular conlleva a una cascada de eventos con la finalidad de la translocación de los GLUT-4 al sarcolema y por tanto no depende de la insulina (Figura 4).

Este mecanismo es fundamental para entender la hipoglucemia del ejercicio debido a que cuando coexisten 2 mecanismos de translocación de los GLUT-4, la entrada de glucosa en las células musculares es bastante elevada y pudiera llevar a una hipoglucemia. De cara a prevenir esta situación metabólica durante el ejercicio, el páncreas de las personas sin DT1 disminuye significativamente (~50%) la secreción de insulina. Sin embargo, las personas con DT1 no pueden regular la insulina exógena y, por tanto, durante el ejercicio, la translocación de los GLUT-4 será estimulada tanto por la insulina como por la contracción muscular, aumentando la entrada de glucosa en las células musculares. Esta es la razón principal por la hipoglucemia típica que se observa al comienzo del ejercicio o al poco

tiempo de comenzarlo. Como se comentará mas adelante, la disminución de la administración de insulina antes del ejercicio de baja intensidad (aeróbico) debe ser considerada y si realizada correctamente, debería de mitigar considerablemente e inclusive evitar la hipoglucemia al comienzo del ejercicio.

Otro aspecto a tener en cuenta es el aumento de la sensibilidad de la insulina durante el ejercicio debido al entrenamiento. En general, las adaptaciones fisiológicas y metabólicas al entrenamiento o la actividad física son muchas. El aumento de la sensibilidad a la insulina es típica en personas con DT1 (Figura 5) y por tanto las dosis de insulina deberán de ser corregidas para evitar hipoglucemias. Por otra parte, el aumento de la función mitocondrial incrementa la capacidad de oxidar el piruvato en la mitocondria. Así mismo, un flujo glucolítico excesivo, como ocurre en ejercicios de alta intensidad, ocasiona una depleción de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en el citosol. Esta depleción de NAD citosólico es rescatada por la reducción de piruvato a lactato para la continuación de la glucolisis. Sin embargo, si el lactato producido durante la glucolisis no es "aclarado" correctamente, los hidrogeniones (H^+) asociados al lactato se acumulan en el citosol y en el microambiente muscular causando una disminución tanto de la fuerza de contracción como la velocidad muscular. En general, este proceso lleva a una imposibilidad de continuar la contracción muscular a esas intensidades y es necesario o parar la actividad física o reducir la intensidad. El ejercicio y entrenamiento (sobre todo oxidativo) aumenta el "aclaramiento" de lactato y por tanto aumenta la capacidad glucolítica del sujeto, lo cual también podría conllevar un aumento de la hipoglucemia durante el ejercicio.

Hipoglucemia e hiperglicemia del ejercicio: dos casos clínicos

La hipoglucemia al principio o durante la primera parte del ejercicio, así como la hiperglucemia post-ejercicio son los dos escenarios clínicos mas frecuentes en personas con DT1. Como explicado anteriormente, el entendimiento de la respuesta metabólica al ejercicio, así como a los mecanismos celulares de entrada de glucosa celular, son indispensables para entender la hipoglucemia e hiperglucemia del ejercicio.

Caso 1. Hipoglucemia al principio del ejercicio (Figura 6)

Patricia es una corredora de maratones populares de 27 años de edad con diabetes de tipo 1 desde los 12 años.

- HbA_{1c} oscila del 7 al 8% (53-64 mmol/mol)
- Actualmente en MDI: Basal a 15 U; 18 U si hay recuperación.
- Bolos ~8 U después del desayuno el día de la carrera.
- Objetivos para unos niveles de glucemia de ~100,8-149,4 mg/dL antes de la carrera.
- Problema. En numerosas ocasiones sufre hipoglucemia al inicio del entrenamiento y carreras que en ocasiones le hace abandonar.

Anamnesis. El control de la glucemia de Patricia es adecuado entre el desayuno y la comida y suele ejercitarse poco después de la comida. Sin embargo, al poco de comenzar la actividad física, Patricia experimenta frecuentemente episodios de hipoglucemia. En numerosas ocasiones, debe parar y corregir la hipoglucemia con CHO lo cual le hace a menudo llegar a la hora de la cena con niveles mas altos de glucosa que los deseados y necesita un bolo de insulina a media tarde. Justo antes de la cena, en previsión, de aumento significativo de la glucemia, Patricia se inyecta insulina lo cual le ha llevado en mas de una ocasión a hipoglucemias serias en mitad de la noche.

Discusión. Como descrito anteriormente, la entrada de glucosa en las células musculares no es insulinodependiente. Los GLUT-4 son translocados al sarcolema mediante la contracción muscular. Patricia se ha inyectado insulina antes de comer y poco después comienza su ejercicio. Para entonces, Patricia tiene dos sistemas de translocación de GLUT-4 coexistiendo y funcionando a la vez. Por tanto, un aumento importante de la entrada de glucosa en las células musculares le llevará a una hipoglucemia. Mientras una persona sin DT1 reduciría la secreción de insulina postprandial en aproximadamente un 50%, Patricia tiene insulina "a bordo" la cual no puede disminuir hasta que se metabolice.

La intervención ideal para Patricia es la de reducir su bolo de insulina de la comida en cerca de un 50% simulando la respuesta fisiológica de un páncreas normal al realizar ejercicio. Patricia debería de probar con distintas reducciones de insulina hasta alcanzar la dosis ideal.

Esta intervención, ejecutada correctamente, es efectiva en casi todos los casos de hipoglucemia al comenzar el ejercicio.

Caso 2. Hiperglucemia postejercicio (Figura 7)

Pedro es un niño de 11 años que juega al futbol de forma competitiva.

- Diabetes de tipo 1 desde los 7 años.
- HbA_{1c} oscila del 7 al 8% (53-64 mmol/mol)
- Actualmente en MDI: Basal en 16 U.

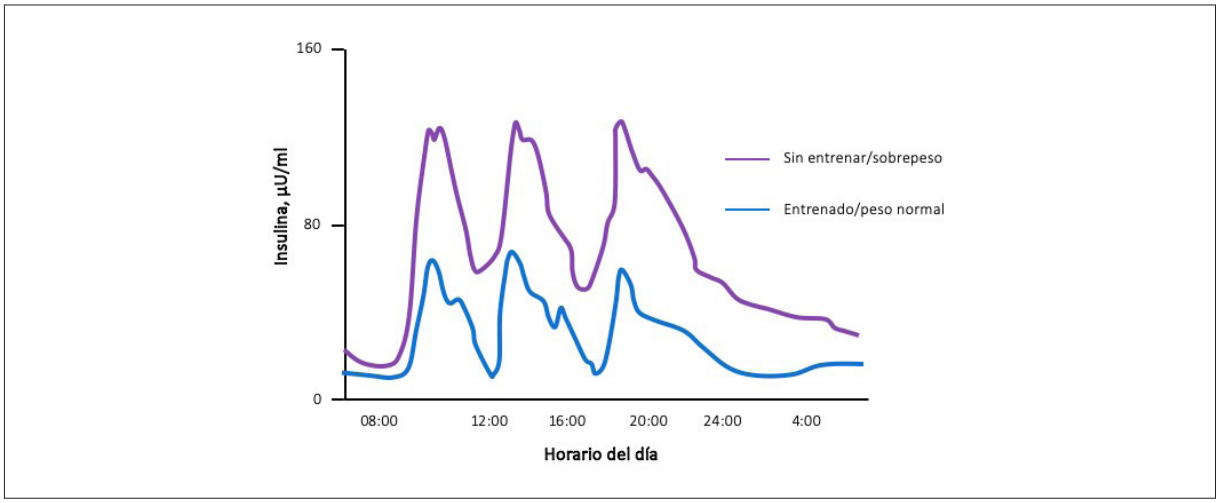


Figura 5. Diferencias en los requerimientos de insulina y niveles plasmáticos entre sujetos con DT1 entrenados y no entrenados.

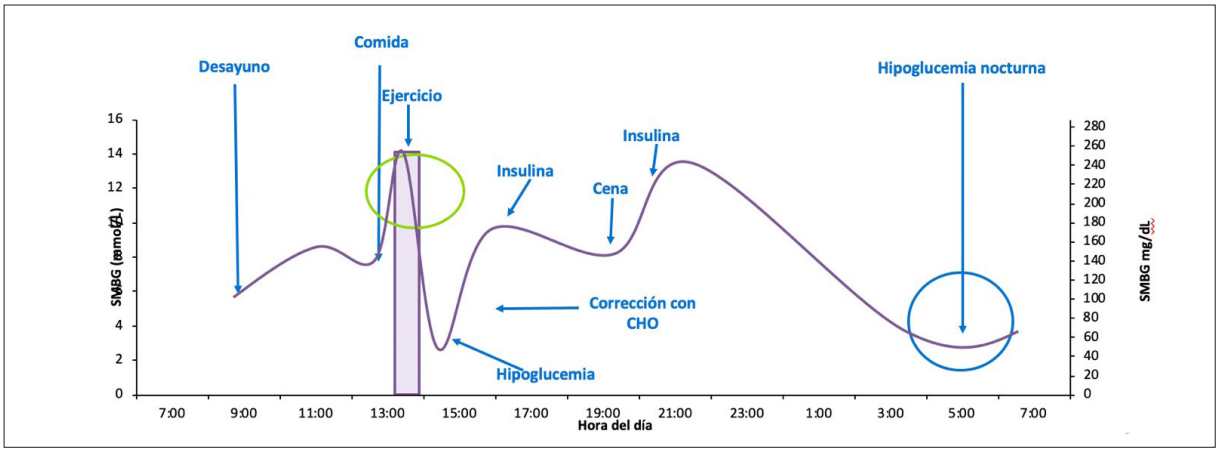


Figura 6. Ejemplo de la monitorización de los niveles de glucosa sanguíneos (caso 1).

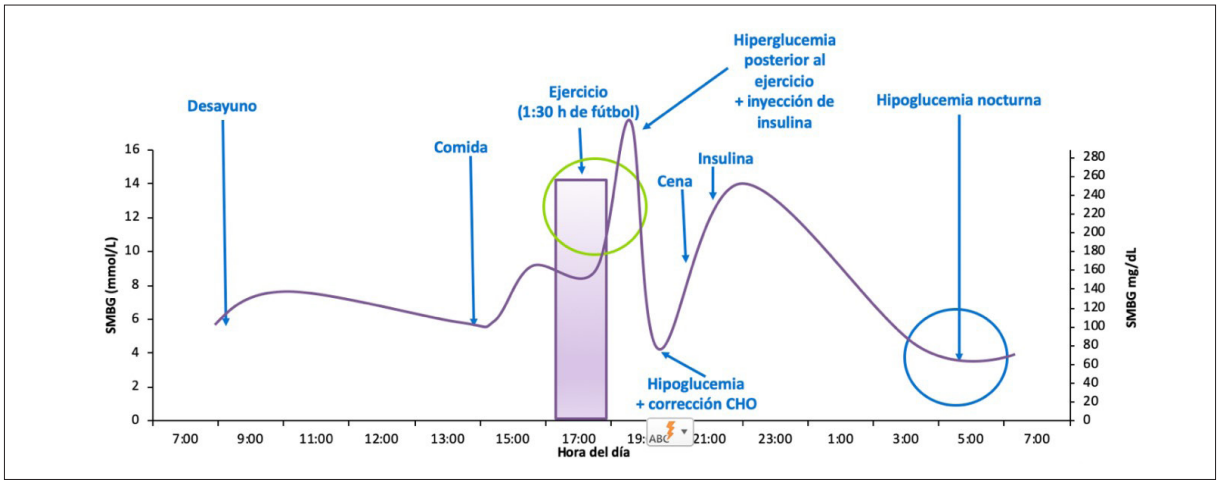


Figura 7. Ejemplo de la monitorización de los niveles de glucosa sanguíneos (caso 2).

- Corrección posterior al ejercicio 6 U.
- Problema. Pedro tiene hiperglucemia significativa después de muchos partidos por lo cual se inyecta insulina. Sin embargo, en muchas situaciones sufre una hipoglucemia importante al poco tiempo de inyectarse insulina para corregir la hiperglicemia. Esta hipoglucemia es corregida con restauración de la glucemia antes de la cena. Poco después de la cena, en previsión a un au-

mento de glucosa, se inyecta 4 unidades de insulina lo cual le ha ocasionado varios casos de hipoglucemia nocturnos graves.

Discusión. El ejercicio realizado durante un partido de fútbol conlleva una gran movilización de glucosa como sustrato de energía. Como comentado anteriormente, las catecolaminas a intensidades altas resultan en un aumento de la glucogenolisis hepática y muscular. La glucogenolisis hepática durante el ejercicio de alta intensidad aumenta significativamente la exportación de glucosa a la sangre elevando los niveles de glucosa. Sin embargo, debido a la translocación de los GLUT-4 mediada por la contracción muscular, la entrada de glucosa en los músculos es ideal y por tanto no existe hiperglicemia durante el partido. Al acabar el partido, Pedro cesa de inmediato toda la actividad muscular y por tanto cesa la translocación de los GLUT-4 al sarcolema. Por tanto, los altos niveles de glucosa sanguíneos debidos al ejercicio de alta intensidad no pueden entrar en las células musculares correctamente llevándole a una hiperglucemia.

Por otra parte, las intensidades altas de ejercicio resultan en alta producción de lactato el cual después del partido es elevado y es exportado a la sangre. El lactato es la mayor fuente gluconeogénica del cuerpo y gran parte de ese lactato se transforma en glucosa en el hígado (ciclo de Cori) la cual es exportada a la sangre contribuyendo a la hiperglucemia.

Pedro decide corregir su hiperglucemia con insulina causándole una hipoglucemia llevándole a una disrupción del control de la glucemia para el resto del día e incluso ocasionándole varias hiperglucemias nocturnas severas.

Intervención. A Pedro se le aconseja el “soltar piernas” después del partido. Esto consiste en carrera de trote ligera a velocidad muy baja combinada con varios estiramientos y ejercicios. Esta intervención resulta en el mantenimiento de la contracción muscular y por tanto la continuidad de la translocación de los GLUT-4 al sarcolema permitiéndole una entrada de glucosa importante en los músculos. A su misma vez, la intensidad del ejercicio es muy baja y por tanto no existe apenas activación adrenérgica y aumento de la glucogenolisis hepática resultando en disminución importante de la exportación de glucosa a la sangre. Por otra parte, el lactato después del ejercicio es oxidado (“aclarado”) en las fibras de contracción lenta dentro del mismo musculo de contracción y por tanto existe una exportación muy baja a la sangre para gluconeogénesis hepática.

Con esta intervención, Pedro apenas necesita insulina y en muchas ocasiones hasta llega a prescindir de ella, con lo cual el control de la glucosa es completamente normal durante el resto del día y de la noche.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en realción con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. American Diabetes, A. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018: 41; S38-S50.

2. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. Diabetes Care. 2015: 38; 1536-1543.

3. Makura CB, Nirantharakumar K, Girling AJ, Saravanan P, Narendran P. Effects of physical activity on the development and progression of microvascular complications in type 1 diabetes: retrospective analysis of the DCCT study. BMC Endocr Disord. 2013: 13; 37.

4. Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia. 2013; 56: 82-91.

5. Waden J, Tikkanen HK, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Leisure-time physical activity and development and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. Diabetologia. 2015; 58(5): 929-936.

6. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5: 377-390.

7. San-Millan I, Brooks GA. Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals. Sports Med. 2018; 48: 467-479.

8. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; 32 Suppl 2: S157-163.

9. Rose AJ, Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? Physiology (Bethesda). 2005: 20, 260-270.

10. Riddell MC, Zaharieva DP, Yavelberg L, Cinar A, Jamnik VK. Exercise and the development of the artificial pancreas: one of the more difficult series of hurdles. J Diabetes Sci Technol. 2015: 9(6); 1217-1226.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.603

Transexualidad. Perspectiva ética y jurídica

Transgender. Legal and ethical insights

Isolina Riaño Galán

AGC de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. IUOPA-Departamento de Medicina-ISPA, Universidad de Oviedo. CIBERESP

A modo de introducción

Mi primer encuentro formal con la diversidad de género (DG) data del año 2013. Ese año el Comité de Ética Asistencial recibió una consulta formulada por la Unidad de Trastornos de Identidad de Género del Principado de Asturias (UTIGPA) acerca el tratamiento de niños y adolescentes con disforia de género. Al constatar el incremento progresivo de los menores de edad, solicitan asesoramiento al Comité reconociendo que la atención en niños y adolescentes es una cuestión controvertida y de gran complejidad por las implicaciones éticas que conlleva.

Desde entonces he recorrido un camino de reflexión y aprendizaje muy enriquecedor, compartido con muchos otros profesionales y familias. El motor inicial fue la compasión, entendida como reconocimiento del sufrimiento de estos menores y sus familias, que me movió a procurar aliviarlo de algún modo, y que ha supuesto ampliar la mente y el corazón, salir de la zona de confort, cuestionar la rígida normatividad social respecto al género y descubrir la riqueza de la diversidad humana tanto de género como otras muchas.

Por ello, he aceptado la invitación a compartir esta reflexión sobre la DG desde una perspectiva ética y jurídica, que pone el acento en el interés superior del menor y el principio de protección frente a la vulnerabilidad. La mirada ética podría convertirse en una herramienta de protección para esos menores ante la potencial transfobia, que puede llevar al maltrato en el contexto familiar o escolar [1].

¿Por qué hablar de Ética? En la salud o en la enfermedad no todo es ciencia y técnica. La ciencia y la técnica tratan de "hechos". Pero, no es posible tomar decisiones sin valorar. Esto implica que no podemos limitarnos a la evidencia científica, sino que hemos de tener en cuenta los valores, que en sociedades pluralistas como la nuestra no son homogéneos y están protegidos por el derecho a la libertad de conciencia. Por eso, es esencial hablar de ética. La ética trata de contestar a la pregunta por el deber "¿qué debo hacer?" o bien "¿qué es lo mejor que puedo hacer (en esta situación concreta)?". Hablar de ética es hablar no de lo que es, sino de lo que debe ser de otra manera.

Resulta imprescindible conjugar la medicina basada en la evidencia con la medicina basada en los valores. La tarea del profesional es elegir la mejor opción en cada caso concreto, ¿qué se debe hacer? ¿qué debemos priorizar? ¿quién debe tomar las decisiones? ¿cómo gestionar la diversidad afectivo-sexual? ¿cuál es nuestra responsabilidad?

Los hechos como punto de partida para el análisis ético

En los últimos años, la demanda de la atención a menores con DG ha aumentado tanto en España como en todo el mundo. Este incremento podría explicarse, entre otras razones, por un contexto sociocultural que promueve mayor visibilidad, tanto de los recursos asistenciales como de los movimientos reivindicativos, con impacto en la opinión pública. Se han tramitado y aprobado normas para su regulación, asimismo se han elaborado múltiples guías de actuación [2-4].

En junio de 2018, la OMS publicó una nueva versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-11). Dicha versión, largamente esperada, elimina la transexualidad del capítulo "trastornos mentales y de comportamiento" y la traslada a un capítulo nuevo sobre "Condiciones relacionadas con la salud sexual", con el fin de garantizar la atención sanitaria a estas personas. La "patologización" y clasificación de estas situaciones plurales había sido un punto conflictivo [5].

De igual modo, los sucesivos cambios en la denominación (transexualidad, trastornos de la identidad de género, disforia de género, incongruencia de género, diversidad de género) pretenden evitar el estigma que acompaña a estas personas. El profesional sanitario no actuaría con la pretensión de "patologizar" el fenómeno, sino como garante de que las decisiones se adoptan de acuerdo con el estado de la ciencia y del interés superior del menor y su protección frente a la vulnerabilidad.

No se conoce exactamente la prevalencia de la DG en la infancia, ni qué proporción continuarán experimentándola en la adolescencia y en la edad adulta. Según algunos autores, el hecho de que el paciente refiera "ser del otro sexo", y no "desearía ser del otro sexo", que su disforia sea muy intensa en la infancia, y que persista en la adolescencia son indicadores de que la DG persistirá [6]. Sería deseable conocer qué factores predicen que la DG vaya a "persistir" [7]. Hay que diferenciar los niños con "verdadera" DG de aquellos que presentan expresiones de género no normativas. Tampoco hay que confundir la orientación sexual con la identidad de género. Tal y como recoge la Figura 1 estos conceptos son diferentes, aunque muchas veces se utilizan como sinónimos, generando confusión.

Pero ¿qué es la identidad? La identidad la construye la propia persona; la constitución de la masculinidad o de la feminidad es el resultado de un proceso, que se va fraguando en interacción con el medio familiar, social y cultural. Si entendemos a los niños y niñas como personas en desarrollo, dependientes de su entorno, con una marcada plasticidad psicológica y donde la identidad de género puede no ser siempre inmutable, es decir, que no hay garantías en todos los casos de permanencia de la variabilidad de género, es fundamental, actuar con prudencia, evitar la precipitación y creación de estereotipos, respetar los ritmos que cada persona necesita y aprender a vivir con la incertidumbre [8].

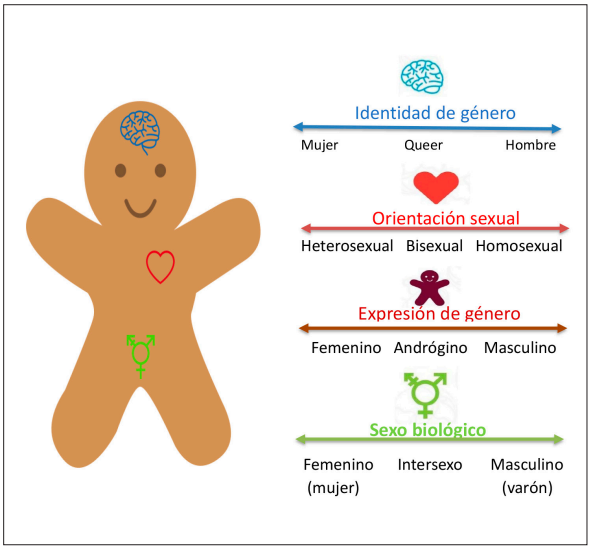


Figura 1. Conceptos en relación con el género y la diversidad sexual.

El manejo de la DG ha ido variando y se apoya en la escasa experiencia de algunas unidades de referencia con grupos heterogéneos. Aún no hay suficientes estudios a nivel nacional ni internacional, sustentados en la evidencia científica. Además, recientemente se sugieren formas diferentes de manejo, superando fórmulas basadas en estereotipos y buscando el acompañamiento y el respeto de la expresión y/o identidad de género en el ámbito familiar, social y educativo.

La experiencia clínica de los centros con más larga trayectoria muestra distintas situaciones y necesidades de las personas, insistiendo en un manejo multidisciplinar, continuado en el tiempo y con respuestas personalizadas, tal y como recoge la guía de consenso internacional sobre el tratamiento de las personas con DG/incongruencia de género publicada en noviembre de 2017 [9].

La mirada ética: los valores a tener en cuenta

Cada caso es único, no hay recetas simples, ni soluciones prefabricadas. Y por ello, debe ser analizado cuidadosamente desde los hechos a los valores implicados. Hemos de asumir la incertidumbre inherente no sólo a la práctica médica, sino a la vida misma, e intentar que participen en el proceso deliberativo todos los implicados, en la medida de sus posibilidades y grado de madurez, desde una ética de la responsabilidad.

Estos son algunos de los valores a considerar, recogidos en el Posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría en relación con la DG en la infancia y la adolescencia [10]:

1. El interés superior del menor, respetando en la medida de lo posible, la voluntad y los deseos del menor en un campo tan fundamental para la persona como es la construcción de la identidad de género y el libre desarrollo de la personalidad. No debemos olvidar que, al tratarse de menores y adolescentes, la capacidad de decisión de sus representantes legales, sus padres, queda limitada por el principio de beneficencia de manera que siempre habrán de actuar en el mejor interés de su representado, su hijo. Los padres no pueden decidir libremente sobre sus hijos, sino solo en términos que garanticen su interés y no le ocasionen daño.

2. Principio de protección frente a la vulnerabilidad. El menor es vulnerable en la medida en que no solo se ve expuesto a determinados riesgos, sino que, en atención a su condición, contexto

o circunstancias, no dispone de medios para enfrentarse a ellos sin sufrir un daño. El grado de protección que se les ofrece debería depender del riesgo que corren de sufrir daño y de la probabilidad de obtener un beneficio.

3. Acompañamiento y escucha activa del propio relato del niño o niña, posibilitando la expresión de su propia identidad y asegurando que el relato es auténtico y no está condicionado por agentes externos (socio-familiares) o internos (emocionales). Es decir, se debe promover el acompañamiento, no añadir sufrimiento, no poner obstáculos, pero tampoco empujar ni manipular. Es preciso impulsar la transición desde un modelo biomédico a otro fundamentado en los derechos humanos, en el que los profesionales de la salud asumimos un rol de acompañamiento, sin juzgar.

4. Prudencia, puesto que la construcción de la identidad de género es un proceso. Tanto las familias como los profesionales deberían respetar los ritmos que cada persona necesita, aprendiendo a vivir con la incertidumbre, no adelantarse a las necesidades e identidades posibles de los niños y jóvenes, no introducir etiquetas que puedan ser erróneas, sino escucharlos en su proceso de maduración, apoyándoles durante su crecimiento.

5. Responsabilidad. Responsabilidad entendida como «el deber de cuidar y preocuparse del otro vulnerable» [11]. El papel de los profesionales sanitarios será de garantes del bien del menor, buscando siempre el mayor beneficio desde un juicio prudencial y no actuando como meros prescriptores. Es necesario huir de extremos que o bien banalizan lo que siente el menor o prescriben tratamientos a demanda del menor o familia.

6. Reconocimiento. Es un imperativo ético reconocer un valor positivo en la diversidad. Reconocimiento que en los niños y adolescentes permite transformar una situación conflictiva en una situación de cooperación para afrontarla de forma más positiva. Ello puede reflejarse en cada una de las esferas del reconocimiento: a) emocional: supone ser aceptado tal y como es; reconocer al adolescente en su individualidad, en su contexto personal y social, genera autoconfianza; b) legal, como sujeto de derechos y deberes, lo cual suscita autorrespeto, y c) social: se concreta en reconocer las contribuciones positivas, generando autoestima. En otras palabras, respetar el grado de autonomía que tenga en cada momento, dejándole ejercer sus derechos progresivamente, según su madurez y escuchándolo y educando sus valores y expectativas.

7. Respeto a la diversidad. Más allá del género, lo importante es la persona. Es necesario promover un cambio de mirada social, capaz de superar los estereotipos que suponen discriminación para evitar sufrimiento innecesario. Considerar que la respuesta a estas situaciones tan complejas y diversas es facilitar el acceso a una medicación o a una cirugía es una simplificación. Lo que resulta urgente es actuar en el ámbito educativo y social, evitando “patologizar” la diferencia.

Los menores con DG no deberían ser un problema. Si se les permite expresarse y se les protege contra actitudes de discriminación, quizás no sea necesario apresurarse en adoptar otras medidas. El problema lo genera la propia sociedad por su rigidez y empeño en encasillar y etiquetar (¡los colores, los juegos, los nombres, la ropa no tienen género!). La causa principal del sufrimiento de estos menores no es su diferencia con los demás sino la ignorancia y la intolerancia del “otro” [12]. Como expresa Susan Stryker (2013) “el respeto a las personas trans* no consiste en “tolerar” las expresiones no convencionales de género; no sólo hay que cambiar las leyes para prohibir la discriminación, sino que forma parte de un «imperativo ético» más amplio que supone reconocer un valor positivo en la diversidad. Es decir, el respeto depende de un reconocimiento del valor de “lo otro”, de lo distinto a uno”.

Mirada jurídica

El Estado no puede obstaculizar que un sujeto desarrolle su proyecto de vida de conformidad con el género que es sentido y, más aún, debe actuar positivamente a favor de ello, según los principios de libre desarrollo de la personalidad y la dignidad humana. Sin embargo, en el ámbito de los menores de edad, donde la capacidad de decisión se encuentra limitada, el Estado ha de adoptar también una posición esencial de garante.

Por ello, desde una perspectiva jurídica, el problema resulta del hecho de ser menores de edad, en ocasiones con edades muy tempranas, que muestran una DG. El Derecho distingue entre decisiones con consecuencias reversibles e irreversibles, de manera que en este último caso su capacidad de decisión puede verse limitada o, incluso, excluida hasta alcanzar la mayoría de edad. El problema radica en aquellos tratamientos que conlleven consecuencias irreversibles para la integridad física del menor o que impliquen riesgos de especial relevancia. No debemos olvidar, que nos movemos, en el ámbito del consentimiento por representación, quedando limitadas las facultades de decisión de los padres, y operando plenamente el principio de beneficencia y del interés superior del menor. El propio Código Penal dispone que la esterilización y cirugía transexual realizadas por un facultativo es punible penalmente cuando el otorgante sea menor de edad, no siendo válido ni siquiera el consentimiento prestado por sus representantes legales [13].

La búsqueda del interés superior del menor es un criterio no sólo ético sino también legal. Es uno de los denominados "conceptos jurídicos indeterminados", o principio general que debe presidir cualquier decisión que afecte a un menor, estando delimitado tanto por la Jurisprudencia, como por la propia ley. Según la Jurisprudencia, habría que entender el interés superior del menor, como todo aquello que le beneficia, en el sentido más amplio posible y no solo de orden material, también social, psicológico, moral…, todo lo que redunde en su dignidad como persona, en la protección de sus derechos fundamentales. Y todo ello, más allá de las preferencias personales de sus padres, tutores, guardadores, médicos o administraciones públicas. Así, la Ley Orgánica 1/1996, de Protección Jurídica del Menor, establece que: "Todo menor tiene derecho a que su interés superior sea valorado y considerado como primordial, en todas las acciones y decisiones que le conciernan tanto en el ámbito público como privado".

La reforma de la Ley 1/1996, por las de 2015, ha introducido los siguientes criterios para interpretación y aplicación a cada caso del interés superior del menor (artículo 2):

a. La protección del derecho a la vida, supervivencia y desarrollo del menor y la satisfacción de sus necesidades básicas, tanto materiales, físicas y educativas como emocionales y afectivas. Se recogen así los principios de no maleficencia y beneficencia.

b. La consideración de los deseos, sentimientos y opiniones del menor, así como su derecho a participar progresivamente, en función de su edad, madurez, desarrollo y evolución personal, en el proceso de determinación de su interés superior. Manifiesta el principio de autonomía.

c. La conveniencia de que su vida y desarrollo tenga lugar en un entorno familiar adecuado y libre de violencia. Aplica el principio de justicia.

d. La preservación de la identidad, cultura, religión, convicciones, orientación sexual e identidad de género o idioma del menor, así como la no discriminación del mismo por éstas o cualesquiera otras condiciones, incluida la discapacidad, garantizando el desarrollo armónico de su personalidad. Una vez más considera el principio de autonomía.

Estos criterios generales serán valorados en su conjunto conforme a criterios de necesidad y proporcionalidad, entre los que destacan la edad y madurez del menor, junto con la necesidad de garantizar su igualdad y no discriminación por su especial vulnerabilidad, ya sea por la carencia de entorno familiar, sufrir maltrato, su discapacidad, su orientación sexual e identidad de género, su condición de refugiado, solicitante de asilo o protección subsidiaria, su pertenencia a una minoría étnica, o cualquier otra característica o circunstancia relevante.

En España, la Ley 3/2007, de 15 de marzo, reguladora de la rectificación registral de la mención relativa al sexo de las personas, en la Exposición de Motivos señala que "la transexualidad, considerada como un cambio de la identidad de género, ha sido ampliamente estudiada ya por la medicina y por la psicología. Se trata de una realidad social que requiere una respuesta del legislador, para que la inicial asignación registral del sexo y del nombre propio puedan ser modificadas, con la finalidad de garantizar el libre desarrollo de la personalidad y la dignidad de las personas cuya identidad de género no se corresponde con el sexo con el que inicialmente fueron inscritas".

Esta Ley (art. 1.1) atribuía la legitimación para instar la rectificación registral a "toda persona de nacionalidad española, mayor de edad y con capacidad suficiente para ello" aunque por Sentencia del Tribunal Constitucional 99/2019, de 18 de julio, se declaró su inconstitucionalidad por incluir en el ámbito subjetivo de la prohibición a los menores de edad con "suficiente madurez" y que se encuentren en una "situación estable de transexualidad". Así pues, en la actualidad la rectificación registral no está condicionada a la mayoría de edad de la persona solicitante, lo que implica, dar audiencia al menor de edad para verificar si tiene suficiente madurez y una situación estable de transexualidad (punto 2 del fallo de la sentencia 685/2019, de 17 de diciembre).

Y, ¿qué debemos hacer?

La falta de evidencia científica supone incertidumbre en cuanto a cuál es el mejor interés del menor que nos obliga a ser muy prudentes e, incluso, a favor de retrasar al máximo los tratamientos que tengan consecuencias irreversibles, intentando la protección de la integridad corporal de la persona menor de edad. No obstante, pueden darse situaciones en que las interferencias y el retraso en las intervenciones médicas oportunas para adolescentes pueden prolongar el malestar y contribuir a una apariencia que podría provocar abusos y estigmatización.

Del dilema al problema. Por lo general, a la hora de afrontar un problema ético en la asistencia sanitaria no solemos encontrarnos con la disyuntiva absoluta de tener que elegir entre dos únicas opciones, sino ante varios cursos de acción posibles que debemos identificar. Por ello es preferible hablar de problemas éticos en vez de la expresión dualista dilemas éticos.

En la DG podríamos identificar por ejemplo como cursos de acción extremos: a) la opción de no tratar con terapia hormonal cruzada hasta que cumplan los

16 años, edad a la que se les considera capacitados para entender la información necesaria para tomar decisiones en el ámbito de la atención a la salud ante una oferta de un tratamiento acorde a *lex artis*, por no darse las garantías suficientes como para considerar el tratamiento seguro, poniendo en duda la validez del consentimiento por representación, anteponiendo el principio de no maleficencia de una manera absoluta; b) la opción opuesta de tratar a los niños diagnosticados de DG cuyos padres así lo solicitan y cumplen los requisitos clínicos establecidos en los estándares existentes, maximizando el criterio autonomista. Entre estos dos extremos han de existir diferentes posibilidades que abren un abanico de cursos de acción intermedios.

Es clave realizar un adecuado proceso de información, asesoramiento y decisión informada. La información debe incluir las posibilidades y limitaciones del tratamiento hormonal evitando crear expectativas no realistas, así como explicar las consecuencias (pérdida de la fertilidad, la salud ósea, la talla, el funcionamiento psicológico y el desarrollo mental).

En estos últimos años, se ha hecho un esfuerzo muy positivo desde grupos multidisciplinares, con participación de los endocrinos pediátricos para elaborar guías sobre cómo tratar a los menores y adolescentes trans. No obstante, hemos de evitar caer en la aplicación de esas guías con la mejor voluntad, pero de forma acrítica, olvidando que cada menor es único y por tanto no hay soluciones únicas válidas para todos. Por ello, debemos explorar la manera más adecuada de resolver su disforia (no siempre presente), sea con intervención psicológica, terapia hormonal, intervención quirúrgica, o con todas ellas o con ninguna. Antes de considerar cualquier tratamiento médico, debería realizarse una valoración exhaustiva de los factores psicosociales y familiares, evitando dejarnos presionar por las prisas de las familias para resolver cuanto antes el "problema" o bien reducir a la persona a ser o no ser trans. Y escuchar que les preocupa para personalizar la atención. Hay personas trans que expresan que lo único que les molesta es tener la regla, mientras que otros demandan la modificación corporal.

Respecto al acompañamiento psicológico, debería estar dirigido a abordar experiencias de sufrimiento, discriminación o acoso escolar, así como facilitar el bienestar y la estabilidad psicológica. Debemos entender que el malestar no es intrínseco a la DG, sino a menudo fruto de reacciones discriminatorias del entorno. La valoración y el asesoramiento psicológico pueden ser instrumentos de éxito en la transición de género en lugar de impedimentos para el ejercicio de la elección.

Se debe promover una investigación clínica de calidad que cumpla los requisitos éticos con los menores como protagonistas para aumentar la evidencia que nos permita disminuir la incertidumbre [14].

Escuchando a los protagonistas, con voces criticas

Desde la afirmación de que no existe un modelo único, sino tantos como personas trans, podríamos hablar de múltiples transexualidades.

Puede ser de interés facilitar el contacto con asociaciones y grupos de iguales, con el objetivo de que conozcan la experiencia de otras personas con DG, que no necesariamente tiene que incluir la modificación corporal.

Miquel Missé en su libro A la conquista del cuerpo equivocado [15] cuestiona el discurso imperante de modificación corporal y alerta acerca de la creciente medicalización. "La experiencia trans no desaparece cambiando el cuerpo. No es un error que hay que corregir, ni una marca que hay que borrar. Es una forma de vivir el género diversa como tantas otras. Y no desaparece. Por mucho que uno se esfuerce modificando el cuerpo, siempre habrá en él diferencias con respecto a las personas cis: no tendrá la regla, no podrá quedarse embarazada, podrá quedarse embarazado, no tendrá una estatura determinada, tendrá algunas cicatrices…". "Cuando un chico va a comenzar el tránsito para ser una chica, hay que explicarle que no será una mujer, sino una mujer trans; que no podrá hacer desaparecer algunas características físicas". "El enfoque para mí no debería centrarse en el derecho al propio cuerpo en el sentido de modificarlo sino en la libertad de vivir el propio cuerpo sin malestares ni violencias, sin presiones que derrumban nuestra autoestima".

Y señala tres ejemplos de situaciones reales:

1. Una madre que acude a una organización de familias de menores transexuales porque cree que tiene una hija trans. En la asociación le recomiendan enseñarle videos de operaciones (vaginoplastias) en YouTube para que sea consciente de que hay un modo posible de solucionar el malestar con sus genitales.

2. Una madre que pregunta como aliviar la profunda angustia que siente su hijo de 7 años porque no sabe si debería congelar sus óvulos o no por si más adelante quiere tener hijos.

3. Una madre expone que su hija de 8 años está muy triste porque desea hacerse una vaginoplastia y le faltan todavía 10 años de espera. Tiene miedo de que no llegue a los 18 si no se opera antes.

"Y yo me pregunto: ¿no nos estamos pasando con toda la información que damos a estas personitas en torno a

la transformación corporal? ¿no les estamos generando más frustración que otra cosa dado que muchos de estos tratamientos tardarán años en darse?

¿No estaremos contribuyendo a idealizar la idea de que el cambio corporal nos da la felicidad?

…se les expone a un tipo muy concreto de narrativas que depositan toda la expectativa en el cambio del cuerpo… se les arrebata la posibilidad de vivirlo de otra manera y se inunda su imaginario de posibilidades para las que les queda una larga espera cuando no son inalcanzables"

Es importante que se pueda debatir sobre los cómos, los cuándos y los porqués, precisamente porque es difícil y requiere diálogos abiertos.

También, resulta interesante la postura de King Jedet ("Ni siquiera yo sé quién soy ni si acabaré definiéndome" https://www.youtube.com/watch?v=6LXem7pGqrc) que denuncia la presión social para etiquetar, también desde la propia comunidad LGTBI, y solo pide respeto.

Reflexiones finales

Cada vida humana constituye un proyecto propio, único e inescindible, que cada uno tiene derecho a configurar. La DG es una situación compleja que puede ocasionar vulnerabilidad, discriminación y sufrimiento. Por ello, resulta imprescindible promover un cambio de mirada social, capaz de superar estereotipos que suponen discriminación. Como profesionales tenemos la obligación de protegerles frente a la vulnerabilidad y evitar el sufrimiento innecesario, no reduciendo a la persona a su condición trans. Más allá del género lo importante es la persona. Considerar que la respuesta a estas situaciones tan complejas y diversas es facilitar el acceso a una medicación o a una cirugía es una simplificación. Debemos pensar juntos para abrir caminos que promuevan su desarrollo integral e integrado.

Finalizo con una llamada a la prudencia a la hora de informar y hacer prescripciones para no generar expectativas falsas. Es imprescindible abrir nuestra mente, transformando el dilema (trato o no trato) en búsqueda de alternativas puesto que no hay una solución única. Nosotros, como profesionales no somos quienes tenemos que determinar qué es lo bueno para ese niño, para esa niña concreta. Es de gran ayuda disponer de guías clínicas correctas y actualizadas pero nuestra responsabilidad es saber a quién, cómo y cuándo aplicarlas con prudencia, con calidad y calidez, asumiendo la incertidumbre y complejidad.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. del Río Pastoriza I. Diversidad de género en la infancia y la adolescencia: una mirada ética. Bol Pediatr 2019; 59: 188-92.

2. Guía de atención integral a las personas en situación de transexualidad de la Comunidad Autónoma Vasca, 2016 .Available at: https://www.euskadi.eus/informacion/guia-de-atencion-integral-a-las-personas-en-situacion-de-transexualidad/web01-s2osa/es/.

3. Dirección General de Servicios Sociales de la Consejería de Asuntos Sociales. Guía de Atención a Menores con Diversidad de género: programa LGTB de la Comunidad de Madrid. Consejería de Asuntos Sociales, 2015. Available at: http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM013919.pdf.

4. Tinahones Madueño FJ, Asensi Díez R, Callejas Pozo JE, Hoyos Gurrea R, López Narbona M, López Siguero JP et al. Proceso asistencial integrado. Atención sanitaria a personas transexuales en la infancia y adolescencia. Edita: Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2016. Available at: https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/calidad-investigacion-conocimiento/gestion-conocimiento/paginas/pai-at-transexuales-infancia-adolescencia.html.

5. Suess Schwend A, Winter S, Chiam Z, Smiley A, Cabral Grinspan M. Depathologising gender diversity in childhood in the process of ICD revision and reform. Global Public Health 2018. https://doi.org/10.1080/17441692.2018.1427274 [Epub ahead of print].

6. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BP, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52:582-90.

7. Wallien MS, Cohen-Kettenis PT. Psychosexual outcome of gender-dysphoric children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008; 47:1413-23.

8. Gabaldón S. La transexualidad medicalizada: una mirada ética. Bioètica & debat 2016; 22: 3-8.

9. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1-35.

10. Riaño I, del Río I, Chueca MJ, Gabaldón S, de Montalvo F. Posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría en relación con la diversidad de género en la infancia y la adolescencia: mirada ética y jurídica desde una perspectiva interdisciplinar. An Pediatr (Barc). 2018; 89(2):123.e1-123.e6. doi: https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.02.012.

11. Torralba, F. Ética del cuidar. Fundamentos, contextos y Problemas. Fundación Mapfre Medicina. Madrid, 2002.

12. Fiorita F, Bonet de Luna C. Cambiando el relato: miradas transformadoras ante la diversidad de género. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22 [forthcoming].

13. De Montalvo Jaaskelainen, F. Problemas legales acerca del tratamiento médico de la disforia de género en menores de edad transexuales. Revista General de Derecho Constitucional, 2017; 24: 1-32.

14. Nuffield Council on Bioethics. Children and clinical research: ethical issues. London: Nuffield Council on Bioethics; 2015. Available at: www.nuffieldbioethics.org/children. [Traducido al español en: Los niños y la investigación clínica: aspectos éticos. Fundación Víctor Grífols i Lucas, 2015].

15. Missé M. A la conquista del cuerpo equivocado. 2ª ed. Barcelona-Madrid: Egales; 2018.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.595

Protocolo de tratamiento hormonal en niños y adolescentes trans

Hormonal therapy protocol for transgender children and adolescents

Julio Guerrero-Fernández, Cristina Mora Palma

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Las directrices sobre las terapias médicas en adolescentes con incongruencia de género (IG) han sido publicadas por la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH) y, más recientemente, por distintas sociedades médicas. Todas ellas contemplan la necesidad de una evaluación y tratamiento multidisciplinares y, cuando están indicadas, establecen las pautas de la terapia endocrina, inicialmente dirigida a la supresión de la pubertad endógena (bloqueo puberal) y posteriormente, en caso de persistencia de la disforia de género o si existe una clara afirmación de la identidad cruzada, a la inducción de las características sexuales deseadas (terapia hormonal cruzada). El objetivo de este artículo es desarrollar una guía actualizada sobre la terapia hormonal en adolescentes con IG basada en las últimas evidencias disponibles.

Palabras clave: Incongruencia de género, Transgénero, Transexual, Terapia hormonal, Disforia de género, Bloqueo puberal, Terapia hormonal cruzada

Abstract

The guidelines on medical therapies for adolescents with gender incongruence (IG) have been published by the World Professional Association for Transgender Health (WPATH) and, more recently, by different medical societies. All of them contemplate the need for a multidisciplinary evaluation and treatment and, when indicated, establish the guidelines for endocrine therapy, initially aimed at the suppression of endogenous puberty (pubertal blockade) and later, in case of persistent gender dysphoria. or if there is a clear affirmation of the crossed identity, to the induction of the desired sexual characteristics (crossed hormonal therapy). The objective of this article is to develop a guide on hormonal therapy in adolescents with IG based on the latest available evidence.

Key Words: Gender incongruence, Transgender, Transsexual, Hormone therapy, Gender dysphoria, Pubertal blockade, Hormone cross therapy

Introducción

Es cada vez mayor la búsqueda de atención médica por parte de niños y adolescentes que experimentan incongruencia entre su sexo físico y su identidad de género, situación que, con frecuencia, conduce a la disforia de género (DG). Las directrices sobre las terapias médicas en adolescentes con incongruencia de género (IG) han sido publicadas por la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH) y, más recientemente, por distintas sociedades médicas, incluidas las endocrinas [1,2]. Todas ellas contemplan la necesidad de una evaluación y tratamiento multidisciplinares por parte de equipos especializados y, cuando están indicadas, establecen las pautas de la terapia endocrina, inicialmente dirigida a la supresión de la pubertad endógena (bloqueo puberal) y posteriormente, en caso de persistencia de la DG o si existe una clara afirmación de la identidad cruzada, a la inducción de las características sexuales deseadas (terapia hormonal cruzada) [1,2].

La identidad de género (sentirse hombre o mujer) cambia gradualmente durante la vida infantil y es producto de una compleja interacción entre factores biológicos, ambientales y culturales. Existe un calendario bastante preciso que describe los pasos de este proceso, si bien, la literatura psicológica no llega a concluir con seguridad en qué momento de la vida se cristaliza definitivamente y qué factores contribuyen

al desarrollo de una identidad de género que no es congruente con el género de la crianza [3]. Con ello, parece obvio pensar que, si la estabilización definitiva de la identidad de género en la infancia/adolescencia requiere de un tiempo que es difícil de precisar, existe la posibilidad de desistimiento en los casos de IG que lleven a cabo los cambios corporales y cuya tasa difiere ampliamente entre estudios [4]. Sin entrar en disquisiciones sobre este complicado asunto, los consensos dejan bien claro que también son desconocidos los resultados a largo plazo de estas terapias a edades tan tempranas y, como se recoge en la encuesta llevada a cabo en el año 2018 por la ESPE y la PES [5], existe igualmente preocupación por las cuestiones legales que, sin lugar a dudas, influyen en la evolución psicológica de estos niños y adolescentes. Tales cuestiones incluyen la edad mínima para los tratamientos (terapias irreversibles o parcialmente reversibles como la hormonal cruzada y las cirugías), los efectos sobre la fertilidad futura y la inmadurez de los adolescentes para tomar decisiones a este respecto, la necesidad en algunos casos de permiso judicial para tales terapias, y la obligatoriedad de la valoración y seguimiento por parte de salud mental de una situación de IG. Esta preocupación es máxima en nuestro país donde la heterogeneidad legislativa entre comunidades autónomas conlleva decisiones médicas muy dispares que no permiten, con las premisas de la medicina basada en la evidencia, llevar a cabo estudios fiables que permitan dilucidar todas las dudas de los efectos a largo plazo de las terapias endocrinas.

Dicho esto, el presente trabajo se centrará en el protocolo más actual de los tratamientos hormonales en niños y adolescentes con IG, y detallará todos los puntos de interés relativos a los cambios corporales esperados y sus posibles efectos secundarios.

Protocolo terapéutico

Las guías clínicas más utilizadas que rigen el protocolo terapéutico que se va a presentar son las de la 7ª versión (año 2012) de la WPATH [1] y la Guía de práctica clínica de la Sociedad Endocrina (2017) que resulta de un consenso entre 6 sociedades médicas [2].

Aunque el objetivo principal de este trabajo es la terapia hormonal, ya se ha insistido en la necesidad del apoyo multidisciplinar donde el tratamiento debería incluir la atención de salud mental y de otros profesionales integrados. En lo relativo al apoyo psicológico, éste debe ser previo a la terapia médica que nos ocupa y exige una evaluación psicodiagnóstica completa que incluya una valoración de la capacidad de la familia para soportar el estrés y poder solventar los problemas paralelos del adolescente, así como un examen de la capacidad de toma de decisiones por parte del mismo. De igual manera, debe alentarse a vivir en el rol de género deseado para que mejore su calidad de vida y se maximice la posibilidad de un resultado exitoso del tratamiento hormonal a nivel psicológico.

Nuestro cometido inicial como endocrinólogos pediatras comienza con la historia clínica habitual que debe recoger datos referentes al deseo de cambios corporales, el conocimiento que se tiene sobre las posibilidades terapéuticas, el deseo genésico y la opinión de los padres sobre estos asuntos, así como la realización de exploraciones complementarias que se recogen de forma pormenorizada en la Tabla 1. Al final de esta primera consulta se debe informar al adoles-

Tabla 1. Exploraciones complementarias iniciales recomendadas.

- **Hemograma y bioquímica general** con función renal y hepática.
- **Perfil lipídico (colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos).**
- En MtF, si inicio de tratamiento con terapia hormonal cruzada (THC), **coagulación básica ± estudio de hipercoagulabilidad** (obligado si antecedente familiar cardio/cerebrovascular o de tromboembolismo precoz).
- Estudio hormonal: **FSH, LH, testosterona total y estradiol, androstendiona, SDHEA y prolactina. 17-OH- progesterona en** FtM. En caso de que haya dudas sobre el inicio puberal y desee iniciarse la frenación de la pubertad, se requerirá un test de LHRH que confirme el comienzo puberal.
- **Cariotipo**
- **Edad ósea**, para valorar pronóstico de talla y adecuación de los tiempos de la THC.
- **Ecografía abdomino-pélvica** para comprobar integridad anatómica en FtM, fundamentalmente de cara a posibles cirugías futuras, además de permitir la valoración hepática y biliar (principalmente ante el tratamiento con estrógenos en MtF por riesgo incrementado de litiasis biliar).
- **Densidad mineral ósea.**

MtF: *Male to Female* o mujer transexual, FtM: *Female to Male* o varón transexual, THC: terapia hormonal cruzada.

cente y a los padres sobre el protocolo terapéutico existente (oral y escrito), así como de las opciones para preservar la fertilidad. Con ello, el inicio de cualquier tratamiento hormonal debería demorarse hasta obtener el resultado de las pruebas complementarias, haberse tomado una decisión sobre la preservación de la fertilidad y, si se acuerda así, una evaluación por parte de salud mental [2,6,7]. En las consultas sucesivas, como se verá a continuación, se requerirá del cumplimiento de una serie de criterios de elegibilidad para el inicio de las terapias hormonales. Los estudios de seguimiento en adolescentes que cumplen estos criterios demuestran una alta tasa de satisfacción con el tratamiento, si bien, éstos son escasos y generalmente referidos a pacientes trans adultos [4,8].

A. Bloqueo puberal con análogos de GnRH

En la actualidad, la experiencia clínica sugiere que la persistencia de la IG/DG sólo puede evaluarse de forma fiable después de los primeros signos de la pubertad, y solo a partir de ese momento tiene sentido plantearse la terapia bloqueadora [2,9]. En las niñas, el primer signo físico de la pubertad es el botón mamario asociado habitualmente al estirón de crecimiento, mientras que en los niños lo es el crecimiento testicular (≥4 cc). Con el objetivo de demostrar analíticamente esta situación y valorar empezar con la supresión puberal, debe tenerse en cuenta que, en fases muy incipientes, los niveles de gonadotropinas, estradiol y testosterona siguen siendo bajos, hecho que no permite siempre un diagnostico fiable del inicio de la pubertad [2,9]. En tales casos, y fundamentalmente en las niñas, la evolución clínica, la determinación de esteroides sexuales al final de la madrugada con métodos ultrasensibles o los tests de estímulo, son alternativas que podrían mejorar la precisión diagnóstica [2].

En este punto, el tratamiento bloqueador constituye una opción necesaria si no hay deseo (o resulta insoportable) de desarrollo sexual en el sentido biológico esperado por parte del adolescente que empieza la pubertad, o cuando todavía ésta no la ha finalizado, mientras que representa una opción a valorar si se desea suprimir pronto las menstruaciones en el adolescente FtM (*Female to Male*, o varón trans) que ya la finalizó [1,2,6,9]. Se considera reversible, al menos en el corto-medio plazo, y permite al adolescente a reafirmarse en su identidad de género antes de decidir la terapia hormonal cruzada, a la par que se evita la adquisición de aquellos caracteres sexuales irreversibles (las mamas en FtM, y el vello facial, la estructura ósea facial, el crecimiento laríngeo y masculinización de la voz en MtF - *Male to Female* o mujer trans) que obligaría a procedimientos de afirmación de género complejos e invasivos (v.g. mastectomía, cirugía laríngea y cirugía de feminización facial). Los criterios de elegibilidad para el inicio de la terapia bloqueadora se detallan en la Tabla 2 [1,9].

Los fármacos de elección para suprimir la pubertad son los análogos de GnRH de acción prolongada (mensuales, trimestrales o semestrales si se administran intramuscularmente, o los implantes subcutáneos anuales) (Tabla 3). Éstos, a diferencia de los antagonistas de GnRH cuyo empleo está contraindicado antes de los 18 años de edad, producen una elevación inicial de gonadotropinas durante los primeros 10 días en la primera y segunda inyección, que luego cesa al desensibilizarse su receptor, lográndose una eficaz supresión permanente. Los progestágenos son otros fármacos sustancialmente más baratos para suspender la pubertad, pero no tan efectivos como los agonistas de GnRH, con más efectos secundarios y capaces de suprimir la actividad suprarrenal [2,9,10]. Durante esta terapia, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios puede retroceder total o parcialmente en fases iniciales de la pubertad (M2-M3 o testes <8-10 cc), mientras que se detendrá en fases posteriores de la misma: en los adolescentes trans FtM el tejido mamario se volverá atrófico y la menstruación se detendrá; en las adolescentes trans MtF, la virilización se detendrá y el volumen testicular podrá disminuir, sin posibilidad alguna de retroceso, sin embargo, en la configuración ósea masculina, el tamaño de la nuez adquirido ni la voz grave [1,2,6,9]. Como se ha referido, una ventaja fundamental de usar análogos de GnRH es la reversibilidad de la intervención de modo que, si el adolescente en su proceso de exploración de su identidad de género no desea la transición, éste puede interrumpir la supresión de su pubertad para que ésta se reinicie y continúe normalmente.

El seguimiento propuesto en la última guía publicada es más laxo que la aconsejada en versiones previas (Tabla 4) pero exige una valoración clínica de la supresión puberal, además de indagar en la posibilidad de efectos adversos [2,11,12]. Estos riesgos del bloqueo puberal son variados, si bien, interesa hacer hincapié en aquellos que puedan afectar a la mineralización ósea y la fertilidad. Para más detalles, la Tabla 5 enumera lo descrito hasta el momento [9,13-18].

B. Terapia hormonal cruzada (THC)

En adolescentes que solicitan tratamiento con hormonas sexuales (terapia parcialmente irreversible) se recomienda iniciarlo después de que un equipo multidisciplinar con un experto en salud mental haya confirmado la persistencia de IG/DG y reconozca suficiente capacidad mental para dar el consentimiento informado, situación que la mayoría de los adolescentes tienen ya con 16 años de edad [1,2]. Aunque esta edad sea la recomendada para comenzar la terapia hormonal cruzada, puede haber razones convincentes para iniciarla antes de esta edad, si bien, no parece conveniente hacerlo antes de los 13,5-14,0 años [2]. Y es que la espera, mientras haya (o no) bloqueo de la pubertad, debería servir al adolescente para cambiar en la expresión y el papel de

Tabla 2. Criterios de elegibilidad para el bloqueo puberal en adolescentes con IG.

1. Un experto en salud mental cualificado ha confirmado que:

- El adolescente ha demostrado un patrón duradero e intenso de inconformidad de género, ya sea expresado o no (con o sin disforia).
- La disforia de género empeoró con la aparición de la pubertad.
- Se han abordado los problemas psicológicos, médicos o sociales que puedan interferir con el tratamiento, de manera que la situación y el funcionamiento del adolescente son lo suficientemente estables como para iniciar la terapia.
- El adolescente tiene capacidad mental suficiente para dar su consentimiento informado a este tratamiento.

2. El adolescente:

- Se ha informado de los cambios físicos que va a sufrir y de los efectos secundarios posibles del tratamiento (incluida la posible pérdida de fertilidad si el individuo continúa posteriormente con el tratamiento con hormonas sexuales), así como de las opciones para preservar la fertilidad.
- Ha dado su consentimiento informado y, particularmente cuando el adolescente no ha alcanzado la edad de consentimiento médico legal (dependiendo de la legislación vigente), los padres u otros cuidadores o tutores han dado su consentimiento para el tratamiento y participan en el apoyo a la adolescente durante todo el proceso de tratamiento.

3. Y un endocrinólogo pediátrico u otro clínico experimentado en la evaluación puberal:

- Está de acuerdo con la indicación para el tratamiento agonista de GnRH.
- Ha confirmado que la pubertad ha comenzado en el adolescente (estadio de Tanner ≥ G2/B2).
- Ha confirmado que no hay contraindicaciones médicas para el tratamiento agonista de GnRH.

Modificado de la WPATH [1].

Tabla 3. Alternativas terapéuticas para el bloqueo puberal,

a) Tratamiento de elección (tanto MtF como FtM)**: Análogos de la GnRH**

- **De elección en fases iniciales de pubertad :** acetato de triptorelina o de leuprolide en depot mensual de 3,75 mg (si peso <20 kg: 80-100 µg/kg) IM cada 28 días. En caso de falta de respuesta (avance de caracteres sexuales, no cese de la menstruación ± LH detectable) se puede acortar la dosis mensual cada 21-25 días o incrementar dosis hasta 160 µg/kg/28 días (algunos autores usan dosis de hasta 300 µg/kg/28 días).
- **Alternativas :**

  i. *De elección para suprimir menstruaciones o fases finales de pubertad:* acetato de triptorelina o de leuprolide (Leuprorelina) IM trimestralmente: depot de 11,25 mg cada 90 días. En caso de falta de respuesta se puede reducir el intervalo.

  ii. Preparados semestrales de triptorelina (22,5 mg IM cada 6 meses) o leuprolide (30 y 45 mg IM cada 6 meses). Menos experiencia.

  iii. Histrelina (50 mg), implante subcutáneo con secreción de 65 µg de histrelina diaria. Se coloca mediante incisión quirúrgica sin sedación subcutáneamente en la cara interna del brazo (entre los músculos tríceps y bíceps). Actualmente ha dejado de ser comercializado en España. Requiere renovarse aproximadamente cada 2 años cuando en controles clínicos o analíticos aparezcan hallazgos de evolución puberal.

b) Alternativas con menos experiencia para suprimir la pubertad en fases tardías:

- Acetato de medroxiprogesterona (tanto MtF como FtM): 10-40 mg/día VO. Progestágeno que se podría utilizar como alternativa si hay fobia a las agujas o para suprimir las menstruaciones en FtM antes de la terapia hormonal cruzada. Frecuentes efectos secundarios y menos eficaz.
- Progestágenos antiandrogénicos (solo MtF postpúberes):
  - i. Espironolactona 25-50 mg/día con ascenso gradual hasta 100-300 mg/día VO.
  - ii. Acetato de ciproterona: incremento gradual hasta 100 mg/día VO
  - iii. Finasteride: 2,5-5 mg/día VO.

Tabla 4. Seguimiento propuesto para el bloqueo con análogos de GnRH.

- **Cada 3-6 meses:**

  Anamnesis. Preguntar por datos sugerentes de bloqueo puberal insuficiente (progresión de los signos) que obliguen a acortar el intervalo de las inyecciones o subir las dosis.

  Antropometría: talla, peso, talla sentado, tensión arterial y estadio Tanner.
- **Cada 6-12 meses** (tras iniciar el bloqueo la primera vez puede ser conveniente realizar, si clínicamente hay dudas, analítica a los 3-6 meses [más tarde en bloqueadores trimestrales/semestrales] y justo antes de la siguiente inyección):

  Laboratorio: FSH, LH, E2/T, 25OH vitamina D.
- **Cada 1-2 años:**

  Densidad mineral ósea: L2-L4 con DEXA

  Edad ósea

Evaluación de la eficacia del bloqueo puberal a partir del seguimiento:

• *Clínica*. Es lo esencial. Requiere evaluar la regresión o ausencia de progresión de los caracteres sexuales secundarios, así como de las menstruaciones en FtM.

• *Analítica*. Ante duda clínica, medición de LH basal ultrasensible cuyos niveles objetivo varían según método: bloqueo eficaz si niveles < 0,2-0,5 UI/L. En caso de discrepancia con la clínica podrá requerirse test de LHRH donde el punto de corte de LH postestímulo se sitúa, según método, entre 2 y 4 UI/L (habitualmente se utiliza 3 UI/L).

Tabla 5. Posibles efectos secundarios del bloqueo puberal con análogos de la GnRH.

- **Crecimiento**: el bloqueo puberal retrasa el momento del estirón de crecimiento y reduce la talla en términos relativos con respecto a los adolescentes de su misma edad, aunque el efecto sobre talla final, que suele alterarse poco, parece más dependiente del momento de la terapia hormonal cruzada.
- **Síntomas "premenopáusicos"** (sofocos, fatiga y alteración del estado de ánimo): excepcionales cuando el bloqueo es al inicio de la pubertad, pero frecuente en pacientes que la comienzan en fases tardías, fundamentalmente FtM.
- **Densidad mineral ósea**: su reducción es un riesgo potencial, aunque parece recuperarse cuando se inicia la terapia hormonal cruzada o se suspende el bloqueo puberal. No obstante, los estudios existentes, aunque poco numerosos, son discrepantes e instan a mantener una salud ósea óptima con una ingesta adecuada de calcio, suplementos de vitamina D (si está indicado) y ejercicio con pesas.
- **Fertilidad**: estará inhibida durante el bloqueo y puede estar comprometida, sobre todo si la pubertad se suprime en una etapa y se completa la transición con el uso de hormonas sexuales. No existen estudios a largo plazo por lo que se exige ofrecer a los padres y al adolescente la posibilidad de criopreservar gametos o tejido (según estadio puberal) antes del bloqueo. Esta posibilidad, sin embargo, solo puede realizarse en determinados centros.
- **Imposibilidad de emplear prepucio como tejido de vaginoplastia futura** en el bloqueo de adolescentes MtF que comienzan precozmente.
- *Otros efectos secundarios:* absceso estéril de la zona de pinchazo por leuprolide, cefalea aislada, aunque rara vez asociada a hipertensión intracraneal (papiledema), ganancia de masa grasa corporal (con o sin incremento del índice de masa corporal de forma transitoria) e hipertensión arterial (pubertades precoces o adelantadas en FtM). No demostrados los efectos sobre el desarrollo cerebral a nivel cognitivo en humanos.

género, y para poner a prueba la determinación de su persona, la capacidad de funcionar en el género afirmado y la adecuación de lo social. Ayuda al clínico, por tanto, a un cumplimiento más seguro de los criterios de elegibilidad expuestos en la Tabla 6 y reduce el riesgo de desistimiento futuro [1,2]. Esta demora, que resulta más que razonable, tiene, por otro lado, la contrapartida de los posibles riesgos sobre la densidad mineral ósea (sobre todo si bloqueo puberal aislado dura más de 5-6 años), la aparición o empeoramiento de las comorbilidades asociadas a un deterioro de su disforia, y puede, relacionado con

Tabla 6. Criterios de elegibilidad para la terapia hormonal cruzada en adolescentes con IG

1. Un experto en salud mental cualificado ha confirmado que:

- Persiste la disforia de género.
- Se han abordado los problemas psicológicos, médicos o sociales que puedan interferir con el tratamiento, de manera que la situación y el funcionamiento del adolescente sean lo suficientemente estables como para iniciar la terapia.
- El adolescente tiene suficiente capacidad mental (la mayoría de los adolescentes la tienen ya con 16 años de edad) para valorar las consecuencias de este tratamiento (parcialmente) irreversible, para sopesar los beneficios y riesgos, y para dar su consentimiento informado.

2. El adolescente:

- Se le ha informado de los efectos (irreversibles) y los efectos secundarios del tratamiento (incluida la posible pérdida de fertilidad y las opciones para preservar la fertilidad).
- Ha firmado el consentimiento informado, así como los padres, cuidadores o tutores, particularmente cuando el adolescente no ha alcanzado la edad de consentimiento médico legal (dependiendo de la legislación vigente), que participarán en el apoyo al adolescente durante todo el proceso de tratamiento.

3. Y un endocrinólogo pediátrico u otro clínico experimentado en la inducción puberal:

- Está de acuerdo con la indicación para el tratamiento con hormonas sexuales.
- Ha confirmado que no hay contraindicaciones médicas para el tratamiento hormonas sexuales.

Modificado de la WPATH [1].

lo anterior, contribuir al aislamiento social derivado de no poder sincronizar su pubertad con la de sus compañeros [2]. Una vez más, la ayuda del experto en salud mental dentro de un equipo multidisciplinar parece constituir una herramienta básica, aunque no infalible, que ayude a sopesar entre los beneficios y los riesgos de la espera.

Tomada la decisión de iniciar la terapia hormonal cruzada, la inclusión de ambos progenitores en los documentos del consentimiento informado depende de las leyes de cada país, aunque la mayoría de los centros coinciden en que debería ser obligatoria antes de los 16 años de edad, y aconsejable hasta la mayoría de edad legal (18 años) [2,5]. En este proceso, se deben discutir los efectos de esta terapia sobre la fertilidad y las opciones para preservarla. También la estatura adulta, que suele ser una preocupación en los adolescentes, y un empeoramiento de la densidad mineral ósea, pueden obligar a retrasar o adelantar el tratamiento [2].

El protocolo terapéutico aconsejado por todas las guías implica una inducción de los caracteres sexuales secundarios similar al de los pacientes adolescentes con hipogonadismo, esto es, mediante un aumento gradual de las dosis de esteroides sexuales que dura, aproximadamente, unos 2 años (Tabla 7 en MtF y Tabla 8 en FtM) [2,16,18-24]. No obstante, en aquellos adolescentes donde la pubertad ya finalizó completamente, este ritmo de inducción puede ser más rápido (entre 6 meses y 1 año para dosis mínima de mantenimiento). De igual forma, se pueden considerar dosis más altas de estrógenos o un ritmo más rápido de la feminización si se desea un cierre más rápido de las epífisis para evitar la talla alta en MtF, mientras que, para la ganancia de estatural en pacientes trans FtM con epífisis aún abiertas todavía no hay terapias establecidas [2,18,21].

Respecto a la terapia bloqueadora en esta fase, es obligatoria en las adolescentes trans MtF hasta la gonadectomía (si se desea) para que la testosterona endógena no interfiera con los efectos de los estrógenos, mientras que puede intentarse su retirada en los FtM una vez que las dosis elevadas de testosterona puedan ser suficientes para suprimir el eje hipófiso-gonadal (al menos tras un año de terapia) [2,9].

Se recomienda seguimiento clínico del desarrollo puberal inducido cada 3-6 meses, y analítico cada 6-12 meses (Tabla 7 en MtF y Tabla 8 en FtM), momentos en los que también deben monitorizarse los posibles efectos secundarios (Tabla 9) y prestar atención a los problemas generales de salud de los adolescentes, incluidas las opciones de estilo de vida saludable como no fumar, la anticoncepción y las vacunas apropiadas (por ejemplo, el virus del papiloma humano) [1,2,25].

Por último, las cirugías de reasignación sexual a nivel genital, así como la gonadectomía y la histerectomía deberían demorarse hasta, como mínimo, los 18 años de edad, aconsejándose que haya habido un cambio de rol social satisfactorio, la terapia hormonal cruzada

Tabla 7. Terapia hormonal cruzada en MtF: terapia feminizante + bloqueo puberal.

Información previa	Antes de iniciar la terapia se les debe informar (chic@ y padres/tutores) sobre los efectos de la THC y debe firmarse un consentimiento informado por parte de ambas partes.
Fármacos	• *Terapia feminizante*: 17β-estradiol por vía oral cada 24 horas (valerato) o vía transcutánea (hemihidrato) en forma de parches a cambiar 2 veces por semana. No es recomendable el uso de etinilestradiol por riesgo de enfermedad tromboembólica. El empleo de la vía transdérmica resulta obligatorio ante la presencia de hepatopatía y se recomienda para reducir el riesgo de enfermedad vascular tromboembólica (fundamentalmente venosa). • *+ Bloqueo puberal*. Es obligatorio hasta la gonadectomía. Alternativas de bloqueo descritas en la Tabla 3.
Pauta	• *Terapia feminizante con 17β estradiol*, a dosis crecientes cada 6 meses. En caso de deterioro de la densidad mineral ósea o si se desea reducir la talla final puede incrementarse más rápidamente la cantidad de estrógenos, emplearse dosis más elevadas o comenzar su uso antes de la edad prevista. Alternativas (de elección la vía transcutánea): o ***Vía oral*** (valerato) cada 24 horas. Se administran en dosis crecientes cada 6 meses (es factible en comienzos tardíos - Tanner IV o V - incremento rápido de dosis hasta mantenimiento en 6-12 meses, comenzado con 1 mg/día y pasando a 2 mg/día a los 6 meses): • 5 μg/kg/día (habitualmente 0,5 mg), 6 meses. • 10 μg/kg/día (habitualmente 1 mg), otros 6 meses. • 15 μg/kg/día (habitualmente 1,5 mg), otros 6 meses. • 20 μg/kg/día (máx. 2 mg/día), otros 6 meses. • Dosis de mantenimiento (adultos)*: 2-6 mg/día. Mayores dosis de 2 mg/día hacen aconsejable el empleo de la vía transdérmica. o ***Vía transdérmica*** (hemihidrato, en forma de parches): se administran 2 veces por semana, en dosis crecientes (mismo ritmo VO). Equivalencias: 0,5 mg de la vía oral equivalen, de forma aproximada, a "12,5 μ/24h" del parche, así que la pauta a seguir es idéntica a la anterior aplicándose esta equivalencia. Suele comenzarse con 12,5 μg y llegar a mantenimiento con 50-100 μg. Alternativa en el mantenimiento: spray 1,53 mg/dosis (1,2 o 3 puffs en antebrazo) o gel 0,06%, aplicables una vez al día. • *+ Bloqueo puberal:* obligatorio hasta gonadectomía (véase Tabla 3).
Cronología de los efectos obtenidos	**Comienzo de los efectos deseados entre 3 y 12 meses.**

Caracteres sexuales secundarios obtenidos	**Comienzo esperado**	**Efecto máximo esperado**
Mamas [1]	3-6 meses	2-3 años
Redistribución grasa	3-6 meses	2-3 años
Reducción de masa muscular y fuerza	3-6 meses	1-2 años
Suavización de la piel	3-6 meses	Desconocido
Disminución del deseo sexual	1-3 meses	3-6 meses
Disminución de erecciones espontáneas	1-3 meses	3-6 meses
Disminución del volumen testicular	3-6 meses	2-3 años
Adelgazamiento y enlentecimiento vello facial y corporal [2]	6-12 meses	>3 años
Voz y nuez [2]	No disminuyen	No desaparecen

	[1] Los datos actuales sugieren que las mujeres transgénero no alcanzan la madurez completa de los senos, siendo más pequeños en promedio en comparación con las mujeres cis; según algún estudio suelen estabilizarse en el Tanner III y es frecuente la forma "cónica" o deformidad tuberosa de los senos . Esto explica porque la satisfacción del tamaño final obtenido sea baja y se constate deseo de cirugía en el 60-70% de casos adultos. Por otro lado, no hay evidencia de que el uso de progestágenos o una titulación más lenta de las dosis con estrógenos mejoren el desarrollo mamario. *[2] Referido a los casos donde el bloqueo fue tardío y ya hubo desarrollo del carácter sexual.*
Efectos secundarios y sobre la fertilidad	En la adolescencia apenas han sido descritos ***efectos secundarios*** , si bien, son referidos la reducción de talla final, las cefaleas o empeoramiento de migrañas y los cambios de humor. Anecdóticos son los casos hiperprolactinemia, disfunción hepática o riesgo de tromboembolismo, efectos asociados a dosis más altas y propia de adultos (véase Tabla 9). La ***fertilidad*** será posible (en grado variable) solo en caso de estímulo propio (o inducido) con gonadotropinas sobre la gónada por lo que la opción de la criopreservación de espermatozoides debe ser valorada tras derivación y consenso con una unidad de fertilidad antes del tratamiento con estrógenos (y con bloqueador). Debe saberse que los datos son contradictorios en cuanto al impacto sobre la producción de esperma y la fertilidad futura en caso de THC. Se conoce que el tratamiento prolongado con estrógenos produce una reducción del volumen testicular, tienen un efecto supresor sobre la motilidad y la densidad de los espermatozoides de una manera dependiente de la dosis (acumulativa) y que algunas mujeres trans presentan una mala calidad del semen después de la terapia de feminización. No se ha cuantificado de manera objetiva la magnitud de estos efectos en relación a dosis y tiempo empleados con estrógenos.
Seguimiento MtF	***A. Durante la inducción puberal con estrógenos*** *(2 años aprox.):* • **Cada 3-6 meses:** - *Antropometría:* talla, peso, talla sentado, tensión arterial y estadio Tanner. • **Cada 6-12 meses:** - *Laboratorio*: FSH, LH, prolactina, testosterona total, estradiol y 25OH vitamina D. • **Cada 1-2 años:** - Densidad mineral ósea con DEXA*. - Edad ósea hasta cierre. ***B. Tras la inducción puberal con estrógenos (mantenimiento):*** • **Cada 6 (-12) meses:** - *Antropometría*: talla, peso, tensión arterial, signos de estrogenización (hasta efecto máximo esperado) y posibles efectos adversos. - Laboratorio: FSH, LH, prolactina, estradiol y testosterona total. Ionograma (sobre todo potasio) si empleo de espironolactona (inicialmente cada 3 meses y después anualmente). • **Otros:** - Realizar screening de cáncer (mama, próstata) según lo recomendado pese a que el riesgo de padecerlos parece menor. ** La DMO debe monitorizarse hasta la edad de 25 a 30 años o hasta que se haya alcanzado la masa ósea máxima. Se desconoce si deben utilizarse tablas adaptadas a sexo biológico o a sexo sentido, aunque se propone se adecue esta decisión según el momento de la feminización (a sexo sentido si el comienzo fue precoz o antes de finalizar la pubertad).*
	Evaluación de la eficacia de la terapia feminizante a partir del seguimiento: • *Clínica*. Véase Cronología de los efectos obtenidos . Varía entre pacientes por lo que el seguimiento clínico tiene un valor relativo. • *Analítica.* Requiere niveles de estradiol "detectables" durante la inducción (varían entre adolescentes por lo que no hay niveles objetivo), mientras que en la fase de mantenimiento deben situarse entre 50 y 100 pg/mL (máx. 200). La testosterona total debe encontrarse < 0,55 ng/mL.

Tabla 8. Terapia hormonal cruzada en FtM: terapia masculinizante, con o sin bloqueo puberal.

Información previa	Antes de iniciar la terapia se les debe informar (chic@ y padres/tutores) sobre los efectos de la THC y debe firmarse un consentimiento informado por parte de ambas partes.
Fármacos	• Terapia masculinizante: enantato (no disponible en España) o cipionato de testosterona por vía IM o SC. • ± Bloqueo puberal: El bloqueo puberal debe utilizarse si ya se viene de él o si hay deseo de suprimir las menstruaciones, hasta unas dosis de testosterona que permitan una inhibición del eje hipófiso-gonadal (tras 6-12 meses de iniciarla). Véase Tabla 3.
Pauta	• *Terapia masculinizante*. Alternativas en la vía de administración: o **Por vía IM** (cipionato o enantato, 100 mg/2 mL y 250 mg/2 mL), cada 2-3 semanas. Se administran en dosis crecientes cada 6 meses, aunque en estadio Tanner IV-V la inducción hasta el mantenimiento puede hacerse en tan solo 6-12 meses (empezando con 75 mg/2-3 semanas y pasando a 125 mg/2-3 semanas a los 6 meses): • 25 mg/m^2 (habitualmente 50 mg) IM cada 2-3 semanas, 6 meses. • 50 mg/m^2 (habitualmente 100 mg) IM cada 2-3 semanas, otros 6 meses. • 75 mg/m^2 (habitualmente 150 mg) IM cada 2-3 semanas, otros 6 meses. • 100 mg/m^2 (habitualmente 150-200 mg; máximo 250 mg) IM cada 2-3 semanas otros 6 meses • Dosis de mantenimiento (adultos)*: *150-250 mg IM cada 2-3 semanas* (en función de niveles de testosterona). Alternativas para el mantenimiento: • IM cada 3 meses: undecanoato de testosterona (1000 mg/ 4 mL): 1 g IM cada 10-14 semanas. • Gel o parches: *véase vía transdérmica*. o **Por vía SC** (cipionato) cada semana. Mismo preparado que el IM donde el uso SC está fuera de ficha técnica. Cada vez más empleada ya que permite mayor estabilidad en los niveles de testosterona en sangre y, posiblemente, menos efectos secundarios. Podría considerarse la vía de elección salvo por la incomodidad que supone la administración semanal y el hecho de tener que ser extraída mediante jeringas de insulina o de 1 mL. Se pauta a dosis crecientes cada 6 meses, aunque en estadio Tanner IV-V la inducción hasta el mantenimiento puede hacerse en tan solo 6-12 meses: • 25 mg SC cada semana, 6 meses. • 50 mg SC cada semana, 6 meses. • 50-75 mg SC cada semana, 6 meses. • Dosis de mantenimiento (adultos): 50-100 mg SC, según valores de testosterona total. Alternativas para el mantenimiento: *véase apartado previo*. o **Por vía transdérmica** (geles o parches): *o* Geles: 2% (20 mg/g), 1,6% (16 mg/g) y 1% (50 mg/5 g). Dosis de mantenimiento: 25-80 mg/día (habitualmente 50 mg/día) aplicado tópicamente por la mañana en ambos muslos o abdomen. *o* Parches: no se comercializan en España. Dosis de mantenimiento: 2,5-7,5 " mg/24 h" que se cambian cada 48 horas. • *± Bloqueo puberal:* no es preciso en pacientes que acuden en estadios puberales avanzados salvo deseo de supresión rápida de menstruaciones. En caso de que ya exista bloqueo previo o decida instaurarse éste, la suspensión posterior del mismo debe planificarse con niveles de testosterona total elevados (>3,5-4 ng/mL; generalmente esto sucede a partir del año de iniciada la THC). Este proceder suele ser exitoso, aunque algunos pacientes pueden requerir bloqueo permanente hasta la gonadectomía.

<table>
<tr><td rowspan="11">Cronología de los efectos obtenidos</td><td colspan="3">Comienzo de los efectos deseados entre 1 y 6 meses.</td></tr>
<tr><td>Caracteres sexuales secundarios obtenidos</td><td>Comienzo esperado</td><td>Efecto máximo esperado</td></tr>
<tr><td>Alargamiento clítoris</td><td>1-6 meses</td><td>1-2 años</td></tr>
<tr><td>Vello facial y corporal</td><td>6-12 meses</td><td>4-5 años</td></tr>
<tr><td>Acné, piel grasa</td><td>1-6 meses</td><td>1-2 años</td></tr>
<tr><td>Incremento musculatura y fuerza[1]</td><td>6-12 meses</td><td>2-5 años</td></tr>
<tr><td>Redistribución grasa</td><td>1-6 meses</td><td>2-5 años</td></tr>
<tr><td>Voz grave</td><td>6-12 meses</td><td>1-2 años</td></tr>
<tr><td>Cese de las menstruaciones[2]</td><td>1-6 meses</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Atrofia vaginal[3]</td><td>1-6 meses</td><td>1-2 años</td></tr>
<tr><td colspan="3">[1] El desarrollo muscular y de la fuerza dependen, en parte, del ejercicio físico realizado. Se debe instar al ejercicio físico aeróbico y anaeróbico combinados.
[2] Si no se utiliza el bloqueo puberal.
[3] Referido a los casos donde el bloqueo fue tardío y ya hubo desarrollo vaginal.</td></tr>
<tr><td>Efectos secundarios y sobre la fertilidad</td><td colspan="3">En la adolescencia han sido descritos hasta en un 30% de efectos secundarios, fundamentalmente acné y, mucho menos frecuentemente, dislipemia, alopecia androgénica, trastornos del humor, y los anecdóticos casos de policitemia, disfunción hepática y síndrome de ovarios poliquísticos, efectos asociados a dosis más altas y propia de adultos (véase Tabla 9).

La fertilidad será posible (en grado variable) solo en caso de estímulo propio (o inducido) con gonadotropinas sobre la gónada (en este periodo o, preferiblemente, a partir de los 18 años de edad) por lo que la opción de la criopreservación de ovocitos debe ser valorada tras derivación y consenso con una unidad de fertilidad antes del bloqueo y, sobre todo, del tratamiento con testosterona. El impacto del tratamiento prolongado con andrógenos exógenos sobre la fertilidad en los FtM es incierto, aunque podría estar reducida. Con dicha terapia tendrá lugar una amenorrea, presumiblemente reversible, pues se conoce que los folículos ováricos no se agotan con el tratamiento con testosterona y su potencial para reanudar el crecimiento y la maduración no tendría por qué estar afectada.</td></tr>
<tr><td>Seguimiento FtM</td><td colspan="3">A. Durante la inducción puberal con testosterona (2 años aprox.):
• Cada 3-6 meses:
- Antropometría: talla, peso, talla sentado, tensión arterial y estadio Tanner.
• Cada 6-12 meses:
- Laboratorio: Hemoglobina, hematocrito, FSH, LH, testosterona total* y estradiol (por cada cambio de dosis). Perfil bioquímico básico y lipídico anual.
• Cada 1-2 años:
- Densidad mineral ósea con DEXA**
- Edad ósea hasta cierre
B. Tras la inducción puberal con testosterona (mantenimiento):
• Cada 6 (-12) meses:
- Antropometría: talla, peso, tensión arterial, signos de androgenización (hasta efecto máximo esperado) y posibles efectos adversos.
- Laboratorio: Hemoglobina, hematocrito, perfil lipídico, testosterona total* y estradiol a mitad del intervalo de las inyecciones de testosterona (en caso de undecanoato cada 3 meses, medir justo antes de la siguiente inyección).</td></tr>
</table>

Seguimiento FtM	• **Otros**: o Realizar exámenes de mama anuales sub y periareolares si se realiza la mastectomía. Si no se realiza, mamografía según lo recomendado para mujeres cis. o Seguimiento de cáncer de cérvix similar a mujeres cis (>21 años). o Riesgo muy bajo de cáncer de ovario y útero, por lo que no hay recomendaciones claras de seguimiento. ** Determinar niveles sanguíneos de testosterona total a mitad del intervalo entre inyecciones en caso de usar cipionato/enantato (a los 10-14 días si se administra IM cada 3 semanas, a los 7-9 días si se administra IM cada 2 semanas o al 3-4º día si es SC semanal); si se emplea undecanoato, determinar sus niveles antes de la siguiente dosis. En el mantenimiento, si no se alcanzan niveles de 3,5-4 ng/mL valorar medir testosterona total en pico y en valle para decidir subir dosis o acortar intervalo (IM).* *** La DMO debe monitorizarse hasta la edad de 25 a 30 años o hasta que se haya alcanzado la masa ósea máxima.*
	Evaluación de la eficacia de la terapia masculinizante a partir del seguimiento: • *Clínica*. Véase Cronología de los efectos obtenidos. Varía entre pacientes por lo que el seguimiento clínico tiene un valor relativo. • *Analítica*. Requiere niveles de testosterona total detectables y ascendentes durante la inducción, mientras que los niveles objetivo durante el mantenimiento deben estar entre 4 y 7 ng/mL (máximo 10-11), y siempre con hematocritos <50%. El estradiol debería encontrase <50 pg/mL (la aromatización de la testosterona o la ausencia de bloqueo pueden dificultar este objetivo).

lleve, al menos 1 año, no estén éstas contraindicadas, y el deseo de cambios quirúrgicos sea evidente. La cirugía de mamas en FtM podría hacerse antes de esta edad, si bien, esta decisión debería estar basada en el status de salud mental y físico del paciente [2].

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Normas de Atención para la salud de personas trans y con variabilidad de género. Int J Transgenderism. 2012;13(4):1-126.

2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3869-903.

3. Steensma TD, Kreukels BPC, de Vries ALC, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. Horm Behav. 2013;64(2):288-97. doi: https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.020.

4. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BPC, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: A quantitative follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(6):582-90. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.03.016.

5. Skordis N, Butler G, De Vries MC, Main K, Hannema SE. ESPE and PES International Survey of Centers and Clinicians Delivering Specialist Care for Children and Adolescents with Gender Dysphoria. Horm Res Paediatr. 2018;90(5):326-31.

6. Guerrero-Fernández J, Mora Palma C, Ortiz Villalobos A. El niño y el adolescente transexual. In: Guerrero-Fernández J, editor. Manual de Diagnóstico y terapeutica en Endocrinologia Pediátrica. 1a. Madrid: Ergon; 2018. p. 325-56.

7. Levine SB. Informed Consent for Transgendered Patients. J Sex Marital Ther. 2019;45(3):218-29. doi: https://doi.org/10.1080/0092623X.2018.1518885.

8. De Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. Pediatrics. 2014;134(4):696-704.

9. Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Zepf FD, Lin A. Puberty suppression in transgender children and adolescents. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(10):816-26. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30099-2.

Tabla 9. Riesgos asociados a la THC a dosis de mantenimiento.

Información previa	Hormonas feminizantes MtF	Hormonas masculinizantes FtM
Riesgo aumentado probable	• Migrañas • Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. • Enfermedad venosa tromboembólica[1] • Litiasis biliar. • Hepatotoxicidad • Ganancia de peso	• Ganancia de peso y masa grasa visceral. • Policitemia • Acné • Cambios de humor • Alopecia androgénica
Riesgo aumentado posible	• Hipertensión arterial[2] • Hiperinsulinismo[2] • Hiperprolactinemia o prolactinoma	• Hiperlipidemia (↓ HDL y ↑ LDL y triglicéridos) • Trastornos del comportamiento • Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño • Hipertransaminemia leve (alto riesgo en la vía oral)
Riesgo aumentado posible en presencia de factores de riesgo	• Enfermedad cerebro y cardiovascular[2] • Diabetes tipo 2[2]	• Desestabilización de ciertos problemas psiquiátricos[4] • Hipertensión arterial[2] • Diabetes tipo 2[2]
Riesgo no incrementado (o no demostrado)	• Cáncer de mama • Enfermedad prostática y cáncer de próstata: ídem resto de varones (requiere seguimiento)	• ¿Enfermedad cardiovascular? • Perdida de densidad mineral ósea [6] • Cáncer de mama: no • Cáncer de cérvix: no • Cáncer de ovario: dudoso • Cáncer de útero: dudoso (secundario a la aromatización de la testosterona en estradiol y el hallazgo frecuente y crónico de línea endometrial).

[1] Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (riesgo x20 en MtF). El riesgo parece mayor si la administración es oral *versus* transcutánea, y aún mayor si E2 sintético (etinilestradiol) o conjugados. Se debe evitar el hábito tabáquico y vigilar este posible efecto adverso en la mujer trans a dosis de mantenimiento.
[2] Los factores de riesgo incluyen la edad y la obesidad aunque no existe clara evidencia. El hiperinsulinismo y la hipertensión arterial, en ausencia de otros factores de riesgo, parecen estar compensados por la elevación de HDL y la disminución de LDL que inducen los E2.
[3] Dosis dependiente de E2 en MtF. Más frecuente a dosis de mantenimiento (hasta 20%) que se reduce tras disminución de la misma (realizar RM hipofisaria si no se reduce); pensar en terapia antidopaminérgica concomitante como causa. El riesgo de prolactinoma es bajo o muy bajo.
[4] Incluye los trastornos bipolares, esquizoafectivos y otros trastornos como síntomas maniacos o psicóticos. Parecen estar asociados a niveles suprafisiológicos de testosterona.
[5] Cáncer de mama: este riesgo es similar a la del resto de mujeres tanto en FtM (no mastectomizados) como en MtF (sin progesterona). En FtM mastectomizados se ha descrito casos de cáncer del tejido mamario residual subareolar por lo que requieren seguimiento igualmente.
[6] Aunque la testosterona no es causa de reducción de la DMO, unos niveles bajos de T (o de LH elevada, insuficientemente suprimida) pueden estar asociados a mayor riesgo de osteoporosis.

10. Bertelloni S, Baroncelli GI. Current pharmacotherapy of central precocious puberty by GnRH analogs: certainties and uncertainties. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(12):1627-39.

11. Jensen RK, Jensen JK, Simons LK, Chen Di, Rosoklija I, Finlayson CA. Effect of Concurrent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment on Dose and Side Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy in Adolescent Transgender Patients. Transgender Heal. 2019;4(1):300-3.

12. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. Horm Res Paediatr. 2019;91(6):357-72.

13. Guerrero-Fernández J, Barreda-Bonis AC, González-Casado I. Pros y contras de los tratamientos hormonales desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica. Rev Española Endocrinol Pediátrica. 2015;6 (Suppl 2):45-51. doi: https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Nov.326.

14. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. J Clin Endocrinol Metabol. 2015;100(2):E270-5.

15. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. Bone. 2017;95:11-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.008.

16. Neblett MF, Hipp HS. Fertility Considerations in Transgender Persons. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(2):391-402. doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.02.003.

17. Stevenson MO, Tangpricha V. Osteoporosis and Bone Health in Transgender Persons. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(2):421-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.02.006.

18. Delemarre-van de Waal H a, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. Eur J Endocrinol. 2006;155(Suppl 1):S131-7. Available from: http://www.eje-online.org/cgi/doi/10.1530/eje.1.02231.

19. De Blok CJM, Klaver M, Wiepjes CM, et al. Breast development in transwomen after 1 year of cross-sex hormone therapy: Results of a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(2):532-8.

20. Meyer G, Mayer M, Mondorf A, Fluegel AK, Herrmann E, Bojunga J. Safety and rapid efficacy of guideline-based gender-affirming hormone therapy: An analysis of 388 individuals diagnosed with gender dysphoria. Eur J Endocrinol. 2019; EJE-19-0463. R2. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-19-0463. [Epub ahead of print].

21. Abramowitz J. Hormone Therapy in Children and Adolescents. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(2):331-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.01.003.

22. Patel JM, Dolitsky S, Bachman GA, Buckley de Meritens A. Gynecologic cancer screening in the transgender male population and its current challenges. Maturitas. 2019;129:40-4. doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.009.

23. Reisman T, Goldstein Z, Safer JD. a Review of Breast Development in Cisgender Women and Implications for Transgender Women. Endocr Pract. 2019;25(12):1338-45.

24. Libby V, Lee M, Liu JH. Transgender health: Hormonal management at 50 years and beyond. Maturitas. 2019;126:34-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.220.

25. Bishop BM. Pharmacotherapy considerations in the management of transgender patients: A brief review. Pharmacotherapy. 2015;35(12):1130-9.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.606

COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020 - Congreso virtual

O1/d2-001 *Crecimiento*

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PACIENTES CON DUPLICACIONES EN EL GEN SHOX O SUS REGIONES REGULADORAS

Sáez Gallego, B.[1], Barreda Bonis, A.C.[1], Carcavilla Urqui, A.[1], Gayarre Navarro, J.[2], Aza Carmona, M.[3], De La Torre, C.[4], Benito-Sanz, S.[5], González Casado, I.[1], E. Heath, K.[6].

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid. [2] Hospital Universitario La Paz, INGEMM, UMDE, IdiPAZ , Madrid. [3] Hospital Universitario La Paz, INGEMM, UMDE, IdiPAZ, CIBERER, ISCIII, Madrid. [4] Hospital Universitario La Paz, INGEMM, Madrid. [5] Hospital Universitario La Paz, CIBERER, ISCIII, INGEMM,, Madrid. [6] Hospital Universitario La Paz, INGEMM y UMDE, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

Introducción

El gen SHOX es la causa monogénica más frecuente de talla baja. Numerosas publicaciones han definido el espectro clínico de las deleciones y mutaciones en SHOX o sus regiones reguladoras, pero el papel de las duplicaciones es más controvertido.

Objetivo

Caracterización fenotípica de pacientes con duplicación en SHOX y/o regiones reguladoras.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo observacional multicéntrico de pacientes con duplicaciones en SHOX y/o regiones reguladoras (en 5´ y 3´) detectadas mediante MLPA, remitidos a estudio por fenotipo compatible con haploinsuficiencia de SHOX a un centro de referencia nacional durante los últimos 14 años. Se recoge información clínica referida (momento de derivación): edad, sexo, antecedente de PEG, antropometría: peso, talla, IMC (Carrascosa, 2010), desviación respecto a talla genética, braza, ratio braza/talla, talla sentado, ratio talla sentado/talla (de Arriba, 2002 y Carrascosa, 2011), score de Binder; clínica sugestiva: deformación de Madelung, paladar ojival, micrognatia, cúbito valgo, antebrazo acortado, arqueado, genu valgo, aspecto musculado e hipertrofia de extremidades inferiores; y radiológica: radiolucencia, triangularización radial, piramidalización carpal, incurvación radial y dislocación del cubital. Se clasificó las duplicaciones en 5 categorías, según su localización en la región pseudoautosómica: duplicaciones parciales y completas del gen, de los enhancers 5´ del gen o de los enhancers 3´ y duplicaciones 3´distal sugestivas de otro enhancer todavía no identificado. Se realiza análisis estadístico ajustando a sexo y tipo de duplicación.

Resultados

(ver tabla) Se recogen 74 pacientes con predominio de sexo femenino (59.5%) remitidos con edad media de 9±3.3 años (IC95 8.23-9.77)(rango 2.52-16.5) con una duplicación categorizada como SHOX parcial en 17.57%, SHOX completa en 16.22%, exclusivamente en 5´ en 17.57%, exclusivamente en 3´ en 17.57% y en 3´ distal con un posible enhancer en 31.08%. Un 20.58% fue PEG(n=34). En 47 casos se registró la braza, siendo la mediana del ratio braza/talla 0.0975±0,04. El cociente talla sentado/talla superó +1DE en 17.77% (Orbegozo) y 4.44% (de Arriba); y +2DE en 6.67% (Orbegozo), y se calcula el score de Binder, positivo sólo en un 35.5%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según sexo ni tipo de duplicación.

Conclusiones

La patogenicidad de las duplicaciones de SHOX y reguladores es todavía desconocida. Los pacientes de nuestra cohorte fueron mayoritariamente tallas bajas sin marcada desproporción. La característica fenotípica y radiológica más frecuente fue el pala-

dar ojival y la radiolucencia. La distribución de las duplicaciones a lo largo de SHOX y reguladores fue homogénea, sin sugerir hot-spot. En este estudio no hemos podido determinar correlación genotipo-fenotipo ni determinar si uno o todos los tipos de duplicaciones son patogénicas o no. En el futuro, sería necesario una mejor caracterización fenotípica de estos pacientes para poder determinar la patogenicidad de las duplicaciones de SHOX y valorar posible tratamiento de estos pacientes.

	MEDIA ±DE	IC 95
Edad	9±3,3	(8,23, 9,77)
Talla diana(DE)	-1.51±0.98	(-1,75 ,-1,27)
Peso(DE)	-1.12±0.92	(-1.34, -0.9)
Talla(DE)	-2.26±0.97	(-2.48, -2.03)
Talla -Talla genética(DE)	-0.89±1.23	(-1.17, -0.6)
IMC(DE)	-0.22±1.23	(-0.44, 0)
Ratio braza/talla(n= 47)	*0.975±0.04**	(0.96, 0.99)
Talla sentado/Talla (TS/T)(n=45)	*0.533±0.03**	(0.53, 0.55)
TS/T (Orbegozo)(n=45)	*-0.42±2.22**	(-1.28, 0.05)
TS/T (de Arriba)(n=45)	*0.15±0.66**	(-0.15, 0.24)
Características clínicas (%)		
Deformidad de Madelung(n=48)	2	(0, 11)
Alguna +(n=52)	63.5	(49, 76.4)
Paladar ojival(n=48)	48 ±50	(33.3, 63)
Micrognatia(n=50)	10±30	(33.3, 22)
Cúbito valgo(n=48)	18.75±39.4	(9, 32.6)
Antebrazo acortado(n=14)	21.42±42.58	(4.6, 51)
Antebrazo arqueado(n=15)	14±48.5	(1.6, 40.6)
Genu valgo(n=50)	14±35.2	(6, 26.7)
Aspecto musculado(n=51)	33.4±47.6	(20.7, 48)
Hipertrofia de EEII(n=45)	22.3±42	(11.2, 37)
Características radiológicas (%)		
Alguna +(n=50)	24±43.4	(13, 38.1)
Radiolucencia(n=34)	14.7±36	(5, 31)
Triangularización(n=48)	8.3±28	(2.3, 20)
Piramidalización(n=48)	10.4±31	(3.5, 22.6)
Incurvación radial(n=50)	8±27.4	(2.2, 19.2)
Dislocación radio-cubital(n=38)	5.3±22.6	(0.6, 17.7)

O1/d2-002 *Diabetes*

DIABETES MONOGÉNICA NEONATAL: 17 AÑOS DE EXPERIENCIA

Montero Vázquez, D.[1], Martinez Salazar, R.[2], Aguayo Cálcena, A.[2], Díaz Fernández, P.[3], Castaño González, L.A.[2], Rica Echevarria, I.[4], G.E.[5].

[1] Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao. [2] Grupo de Investigación de Endocrinología y Diabetes, IIS Biocruces Bizkaia, CIBERDEM, CIBERER, Barakaldo, Bilbao. [3] Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. [4] Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bilbao. [5] Bilbao.

La diabetes monogénica neonatal (DMN) es una enfermedad heterogénea y poco prevalente. Gracias a las nuevas tecnologías de estudio genético se conocen más de 30 genes relacionados con la DMN.

Objetivos

Estudiar la relación fenotipo/genotipo en pacientes diagnosticados de DMN.

Pacientes y metodología

Estudio observacional retrospectivo realizado en 73 pacientes diagnosticados de DMN no sindromica entre los años 2003-2019 con resultado genético positivo. Variables estudiadas: sexo, edad gestacional, peso (PN) y longitud (LN) al nacimiento en SDS [ajustado para sexo y edad gestacional (EG) según estudio transversal español 2008], alteración genética detectada, glucemia al debut, presencia o no de cetoacidosis al debut, evolución de la DMN (transitoria/permanente) y edad de remisión. El estudio genético se realizó mediante PCR y secuenciación Sanger hasta mayo de 2017 (genes *KCNJ11, ABCC8, INS y GCK*). Posteriormente, hasta agosto de 2019, se realiza el estudio genético mediante técnicas de secuenciación masiva-NGS con paneles customizados de 12 genes asociados con diabetes monogénica. En la actualidad se emplea un panel de 69 genes relacionados con diabetes monogenica, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. La duplicación e isodisomía paterna en la banda 6q24 se estudia por microsatélites y la pérdida de metilación mediante enzimas de restricción y posterior amplificación por PCR. Análisis estadísticos (tests no paramétricos) se han realizado con SPSS v26.0.0. Hemos definido "estudio genético positivo" como la presencia de una alteración patogénica o probablemente patogénica en uno de los genes a estudio.

Resultados

Se ha identificado la causa genética en el 74,4% de las familias estudiadas entre 2003-2019. Presentan alteraciones en la región 6q24, y los genes *KCNJ11, ABCC8, INS, STAT3 y FOXP3*. Se estudian 73 pacientes con genética positiva no sindrómicos (49,3% mujeres), con una EG media de 38,1±2,8 semanas y diagnosticados de diabetes a los 49,7±días. El 41,1% fueron DMN transitorias. Peso al nacimiento -1,8±1,1DS y longitud -1,5±1,3DS. Subgrupos genéticos: 38 pacientes (52%) presentaban una alteración en los genes que codifican para los canales de potasio dependiente de ATP (KATP) (alteración en el gen KCNJ11 en 30 pacientes y en ABCC8 8 pacientes), 18 pacientes (24,7%) presentan una alteración en la región 6q24 (5 pérdida de metilación en el alelo materno, 7 isodisomía paterna y 6 duplicaciones de la región 6q24 del alelo paterno), y 17 (23,3%) en el gen INS. Comparación subgrupos genéticos: Los pacientes con alteración 6q24 se diagnosticaron antes que el subgrupo con alteraciones en los

canales de KATP o en el gen de la insulina (6,6±13,4 vs 49,4±39,8 vs 93,3±124,8 días; test Kruskal-Wallis (K-W) p < 0,001). Asimismo el PN-SDS es inferior en los pacientes con 6q24 frente al subgrupo con alteración de los canales de KATP o gen INS (-2,4±0,8 vs -1,4±0,9 vs -1,9±1,7; K-W p=0,002). La edad de remisión de la diabetes fue anterior en los pacientes con alteraciónen 6q24 frente a los pacientes con mutación en los canales de KATP (85±96 vs 229±165 días; U de Mann Whitney p=0,024). No se encontraron diferencias significativas entre subgrupos, en el resto de las variables estudiadas.

Conclusiones
Se pueden describir genéticamente la mayoría de los casos con DMN. Las alteraciones en los genes codificantes de los canales de KATP son la causa más frecuente en nuestra población. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con DMN por alteraciones en 6q24 son diferentes a aquellos con alteraciones en el canal de KATP o en el gen INS, ya que se diagnostican antes, presentan un PN inferior y cuando son transitorias se diagnostican antes.

O1/d2-003 *Diabetes*
HIPERINSULINISMO TRANSITORIO EN NEONATOS CON HIPOGLUCEMIAS HIPOCETÓSICAS. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON DIAZÓXIDO Y EXPERIENCIA CON EL TEST DE AYUNO DE RETIRADA DE TRATAMIENTO

Itza Martín, N.[1], Salamanca Fresno, L.[1], Mora Palma, C.[1], Sáenz De Pipaón Marcos, M.[1], González Casado, I.[1], Campos Barros, A.[1].

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

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

Objetivo
Describir la incidencia de los hiperinsulinismos transitorios. Caracterización clínica y respuesta a tratamiento de neonatos con hipoglucemias hipocetósicas secundarias a hiperinsulinismo de características transitorias ingresados en la Unidad de Neonatología de un hospital terciario desde el año 2015 a enero de 2020.

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

Resultados
De 4612 pacientes ingresados, el 0,86%(N=40) presentó hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo transitorio. 55% varones y 45% mujeres. La cesárea fue el tipo de parto más frecuente, presentándose en el 75% de los casos. El 60% de los pacientes eran de raza caucásica, 10% asiáticos, 18% hispanoamericanos, 10% africanos y 2% árabes. El 75% eran recién nacidos prematuros (RNPT) (mediana de 33 semanas de edad gestacional), el 70% había tenido al nacimiento peso o talla <-1.6 DE (con mediana de -1,7DE de peso y -2,1DE de talla respectivamente). La mediana de edad al diagnóstico fue 23 días (RIQ 10-29 días), manteniendo el 75% de los pacientes en ese momento nutrición enteral exclusiva. La mediana de glucemia al diagnóstico fue de 37,5mg/dl (RIQ 31-43mg/dl), mediana de insulina: 3mu/ml, cetonemia: 0,2mmol/L, GH: 15 ng/ml, Cortisol:15,95 ug/dl y Ácidos grasos libres: 67mg/dl. 4 pacientes (10%) de la muestra eran hijos de madre diabética. El 87,5% de los pacientes recibe tratamiento con diazóxido (dosis mínima de 5mg/kg/día y máxima de 10mg/kg/día), presentando como efectos secundarios más frecuentes hipertricosis (80%) y edemas en 15% de los casos. La duración del tratamiento con diazóxido tuvo una mediana de 90 días (RIQ 42-110). La respuesta fue positiva en todos los casos, realizándose de manera ambulatoria en 26 de ellos, un test de ayuno para retirada segura del tratamiento, con glucemias > 60mg/dl después de 10 horas de ayuno. Al comparar los RNPT con los nacidos a término, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento con diazóxido, aporte máximo de hidratos de carbono o edad de resolución del cuadro. Tampoco se encuentran diferencias significativas al comparar los pacientes con PAEG y los BPEG. Se realiza estudio molecular mediante panel de NGS dirigido en el 75% de los pacientes, hallandose en 2 pacientes mutaciones en ABCC8 (NM_000352.4:c.2797C>T; NP_000343.2:p.Arg933Ter) y CACNA1D (NM_000720.3:c.5438G>A; NP_000711.1:p.Arg1813Gln) respectivamente, no encontrándose en el resto de pacientes mutaciones en genes causantes de formas monogénicas identificados hasta el momento.

Conclusiones
El hiperinsulinismo transitorio es una entidad prevalente a tener en cuenta en neonatos con factores de riesgo. En nuestra serie, presentan hiperinsulinismo transitorio recién nacidos a término (25% de los pa-

cientes) y recién nacidos con peso y/o talla adecuados para la edad gestacional (30%). El tratamiento con diazóxido a dosis bajas resulta efectivo en la resolución del cuadro. El test de ayuno podría ser una herramienta útil en la retirada segura del tratamiento de las hipoglucemias cuando se sospecha resolución del cuadro.

O1/d2-004 *Metabolismo y Nutrición*

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LAS FÓRMULAS TENSIÓN/TALLA PARA LA PREDICCIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS PREPÚBERES. ESTUDIO GENOBOX

Pérez-Gimeno, G.[1], Ruperez, A.I.[1], Leis, R.[2], Gil-Campos, M.[3], Aguilera, C.M.[4], Moreno, L.A.[5], Bueno-Lozano, G.[6].

[1] Universidad de Zaragoza, GENUD, Zaragoza. [2] Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [3] Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. [4] Universidad de Granada, Granada. [5] Universidad de Zaragoza, Zaragoza. [6] Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción y Objetivos

La hipertensión arterial (HTN) ha aumentado en los últimos años en las consultas pediátricas, siendo considerada junto a la resistencia a la insulina (RI), un factor de riesgo clave para la enfermedad cardiovascular. Las Guías Clínicas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) 2017 son de utilidad en el cribado de la HTN utilizando como referencia el percentil de TA según sexo, edad y percentil de talla. Recientemente, se ha propuesto el uso de fórmulas basadas en la tensión arterial (TA) y la talla para agilizar el diagnostico de HTN en la consulta (Lu *et al*,2011) (Ma *et al*, 2016), así como para resolver posibles desviaciones debido a las diferencias en las poblaciones de referencia. Por tanto, el objetivo de este estudio ha sido comprobar la utilidad de las Guías y de tres fórmulas TA/talla en el cribado de la TA elevada (TAE) en la predicción de RI en niños prepúberes.

Material y métodos

Se reclutaron 1099 participantes entre 3 y 15 años (47 % chicas, 67,5 % con sobrepeso/obesidad) (GENOBOX, FIS 111/1425) y se registró su peso y talla para calcular el IMC y clasificarlos según su IMC según la IOTF. Se midió la TA dos veces con un manómetro digital validado en población pediátrica (Omrom, M6 AC) con un intervalo de 5 minutos y se realizó la media. Los niños se clasificaron en función de si mostraban TAE (≥ P90 para sexo, edad y talla) según las Guías de 2017. Asimismo, se crearon nuevas variables utilizando tres fórmulas basadas en la TA y la talla (a) BP (mm Hg)/Height (cm); b) BP/(Height (cm) + 7 x (13 – age in years) y c) BP/(Height (cm) + 3 x (13 – age in years)) se calcularon los puntos de corte predictores de TAE mediante análisis ROC estratificando por sexo, utilizando exclusivamente niños normopeso. Se analizaron glucosa e insulina en suero y se calculó el índice HOMA-IR para clasificar a los participantes según tenían RI (≥2,5) o no (<2,5). Finalmente, se realizó un análisis comparativo basado en árboles de decisión (tipo CHAID) para predecir la RI (variable dependiente). Como variables independientes se introdujeron la presencia o no de TAE según las Guías o las distintas fórmulas como primera variable forzosa, así como circunferencia de cintura, IMC, HOMA-IR, glucosa, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL, de los cuales solo permaneció en el análisis el HOMA-IR.

Resultados

Todas las ecuaciones mostraron una buena capacidad predictiva (área bajo la curva 0,927-1,00), y alta sensibilidad (>83%) y especificidad (>80%) en ambos sexos. Las Guías de 2017 resultaron de mayor utilidad para predecir RI, ya que un 34,2% de individuos con TAE según este criterio tenía también RI. Mientras que la utilización de las fórmulas predecía RI en un 26% (a), un 25% (b) y un 26% (c) de los participantes clasificados con TAE. En todos los casos se observó el HOMA-IR como segunda variable predictora después de la TA.

Conclusiones

Las Guías del 2017 se muestran como la herramienta más útil y sensible para la predicción de RI basada en la TAE. Asimismo, las fórmulas basadas en la TA y la talla podrían resultar de utilidad para el cribado de la TA en casos en que el especialista no disponga de tiempo.

O1/d2-005 *Metabolismo y Nutrición*

METILACIÓN DE SLIT3 EN CORDÓN UMBILICAL: EFECTO DE LA OBESIDAD GESTACIONAL Y ASOCIACIÓN CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE LA DESCENDENCIA

Mas Parés, B.[1], Gómez Vilarrubla, A.[1], Xargay Torrent, S.[2], Carreras Badosa, G.[2], Bassols, J.[1], López Bermejo, A.[2].

[1] Grupo de Investigación Metabólica Materno-fetal, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. [2] Grupo de Investigación de Endocrinología Infantil, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona.

Objetivos

La obesidad gestacional ejerce cambios en el feto en desarrollo y aumenta el riesgo de padecer enfermedades metabólicas en la descendencia. Las modificaciones epigenéticas, tales como la metilación del ADN, podrían estar implicadas en esta programación metabólica. Nuestro objetivo fue estudiar los cambios en la metilación del ADN de

cordón umbilical debidos a la obesidad gestacional y su asociación con la composición corporal de la descendencia.

Material y métodos
Se ha estudiado el perfil de metilación de ADN (Infinum®Methylation EPIC BeadChip) en muestras de cordón umbilical (n=24) procedentes de una cohorte de madres y recién nacidos que fueron incluidas durante el embarazo y sus hijos seguidos desde el parto hasta los 6 años de edad. Se identificaron los sitios CpG cuya metilación se asociaba significativamente con el incremento de peso gestacional. Se escogió el gen *SLIT3* que presentaba dos CpG estadísticamente significativas (FDR=5.68x10^{-5} y OR=1.07; FDR=1.85x10^{-5} y OR=1.1) para su validación en toda la cohorte de estudio (43 madres con peso normal y 35 con obesidad gestacional) mediante pirosecuenciación (Pyromark Q96 ID). El gen *SLIT3* codifica por proteínas que regulan la proliferación celular y son esenciales para el desarrollo adecuado de muchos tejidos, incluyendo la supervivencia y función de las células B pancreáticas.

Resultados
En el grupo de madres con peso normal la metilación en cordón del gen *SLIT3* se asoció negativamente con el índice de masa corporal, la grasa visceral, el perímetro de la cintura y los niveles de triglicéridos séricos en los niños a los 6 años de edad (r desde -0.371 a -0.452; todos $p<0.05$). Estas asociaciones se mantuvieron significativas al ajustar por edad y sexo (β desde -0.339 a -0.421; R^2 desde 0.154 a 0.463; $p<0.05$). En el grupo de madres con obesidad gestacional la metilación de SLIT3 se asoció positivamente con los niveles séricos de insulina y HOMA-IR del segundo trimestre de gestación y con la ratio cintura/cadera en los niños a los 6 años de edad (r desde 0.416 a 0.481; todos $p<0.05$). Estas asociaciones se mantuvieron significativas al ajustar por variables de confusión maternas y del niño (insulina: β=0.537, p=0.009, R^2=0.200; HOMA-IR: β=0.543, p=0.008, R^2=0.210; ratio cintura/cadera: β=0.480; p=0.032, R^2=0.147).

Conclusiones
Nuestros resultados aportan evidencias de que la metilación del gen *SLIT3* en cordón umbilical puede tener un papel en la regulación de la composición corporal de la descendencia a los 6 años de edad, proceso que estaría modulado por la obesidad gestacional. En madres con peso normal podría tener un efecto protector, mientras que en madres con obesidad gestacional podría ser un factor de riesgo de obesidad.

O1/d2-006 *Ética - Misceláneas*

ASOCIACIÓN ENTRE LA TASA ESTIMADA DE FILTRADO GLOMERULAR Y FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS SANOS

Bassols, J.[1], Martínez-Calcerrada, J.[1], Puerto-Carranza, E.[1], Marcelo-Martín, I.[2], Riera-Pérez, E.[3], López-Bermejo, A.[2].

[1] Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. [2] Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. [3] Fundacio Salut Emporda (Fundació Privada), Figueres.

Objetivos
Varios estudios han mostrado asociaciones entre la tasa de filtrado glomerular (TFG) y factores de riesgo cardiometabólico en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad renal; sin embargo la asociación en pacientes sanos es desconocida. Nuestro objetivo fue estudiar la asociación entre la TFG estimada (TFGe) y factores de riesgo cardiometabólico en una población pediátrica sana.

Material y métodos
Estudio longitudinal en 849 niños caucásicos asintomáticos de edad escolar que fueron incluidos en Centros de Atención Primaria de Girona (408 niñas y 441 niños, edad media de 8 años), de los cuales 410 fueron seguidos después de 4 años (213 niñas y 197 niños, edad media 12 años). La TFG se estimó utilizando la ecuación de Schwartz. Los niños se clasificaron al inicio del estudio en función de su índice de masa corporal (IMC) (delgados y con sobrepeso) y en función de los niveles de TFGe (normal y alta). Se evaluó la asociación entre la TFGe y los datos antropométricos [peso, talla, IMC y perímetro de la cintura], la tensión arterial [sistólica (TAS) y diastólica (TAD)], los parámetros metabólicos [resistencia a la insulina (HOMA-IR) y lípidos séricos] y el tamaño renal [longitud y volumen (mediante ecografía)] basales y al seguimiento.

Resultados
La TFGe basal se asoció con distintos factores de riesgo cardiometabólico basales y al seguimiento, incluidos IMC-SDS, talla-SDS, peso-SDS, perímetro de la cintura, TAS, TAD y HOMA-IR (todos $p\leq0.001$) tanto en niños delgados como niños con sobrepeso. En análisis multivariante ajustando por variables de confusión, la TFGe basal se relacionó de manera independiente con el HOMA-IR y la SBP al seguimiento en los sujetos de estudio (modelo R2 de 0.206 a 0.619) y con el IMC y el perímetro de la cintura al seguimiento en los niños con sobrepeso (modelo R2 de 0.367 a 0.450). Además, los niños con una TFGe basal más alta mostraron mayor perímetro de la cintura, TAS, TAD, HOMA-IR y tamaño renal al seguimiento.

Conclusiones
La TFGe en edad escolar es un predictor independiente de la resistencia a la insulina, tensión arterial y adiposidad a los 4 años de seguimiento. La TFGe podría ser un marcador útil en la práctica clínica para identificar niños con mayor riesgo cardiometabólico.

O1/d2-007 *Tiroides*
LA DOSIS DE L-TIROXINA PUEDE PREDECIR EL CARÁCTER PERMANENTE O TRANSITORIO EN LOS PACIENTES AFECTOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON GLÁNDULA "IN SITU"

Soler Colomer, L.[1], Fernández Cancio, M.[2], Campos Martorell, A.[1], Mogas Viñals, E.[3], Antolin Mate, M.[4], García Arumí, E.[4], Clemente León, M.[5], Yeste Fernández, D.[5].

[1] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. [2] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona,, Barcelona. [3] Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. [4] Área de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Barcelona. [5] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona, Barcelona.

Objetivos
Analizar factores que permitan diferenciar de una forma temprana entre hipotiroidismo permanente (HC-P) y transitorio (HC-T) en pacientes afectos de hipotiroidismo congénito (HC) con glándula "in situ" (GIS).

Pacientes y método
Análisis retrospectivo de datos bioquímicos y de imagen de 41 pacientes afectos de HC con GIS ya reevaluados que proceden de una cohorte de 70 pacientes con sospecha de dishormonogénesis tiroidea (DHT) seguidos en un Hospital Universitario de tercer nivel entre los años 2001 y 2017. En todos ellos se realizó estudio molecular de genes relacionados con DHT (*TSHR, SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOXA2, TG, IYD, SLC26A4 y PAX8*). Se analizaron valores de tirotropina, T4 libre y tiroglobulina, patrón gammagráfico al diagnóstico y dosis de l-tiroxina requeridas al año, 2 años y 4 años de vida. La reevaluación diagnóstica se realizó a una edad media de 3.8±1.3 años. Para ello, se suspendió el tratamiento durante 1 mes y se practicó estudio hormonal, gammagrafía ^{123}I y test de perclorato. Se clasificó a los pacientes como HC-P si la TSH era > 10 mU/L (n= 25) y como HC-T (n= 16) si la TSH era < 10 mU/L (<5 mU/L, transitorio; 5-10 mU/L, hipertirotropinemia). Se analizaron los resultados de cada uno de los grupos y se efectuó un análisis comparativo. Los resultados se expresan en media y desviación típica, con un intervalo de confianza (IC) para la media al 95%. Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron con la prueba de Kruskall-Wallis (variables cuantitativas) y con la prueba exacta de Fisher (variables cualitativas). Se analizó el poder predictivo de las variables con un p.valor inferior a 0.05. Se realizaron curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para estimar los puntos de corte óptimos para las dosis de l-tiroxina capaces de distinguir entre HC-P y HC-T (IC 95%) y se calculó su sensibilidad y especificidad. Los mejores puntos de corte se definieron por el mayor Índice de Youden, punto que maximiza la especificidad y sensibilidad. Se indica el AUC (*area under the curve*), que se considera adecuado a partir de 0.7. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico "R" (versión 3.6.1;2019-07-05).

Resultados
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles hormonales al diagnóstico ni tampoco en los resultados de la gammagrafía entre ambos grupos. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las dosis de l-tiroxina requeridas y en la presencia de variantes genéticas. Las dosis requeridas en todos los grupos de edad fueron significativamente más elevadas en el grupo con HC-P que en el grupo con HC-T (dosis 1 año: 4.1±1.1 mcg/kg/día vs 3.1±0.8 mcg/kg/día, P=0.04; dosis 2 años: 3.8±1.2 mcg/kg/día vs 2.3±0.4 mcg/kg/día, P<0.001; dosis 4 años: 3.3±1 mcg/kg/día vs 1.8±0.4 mcg/kg/día, P<0.001).

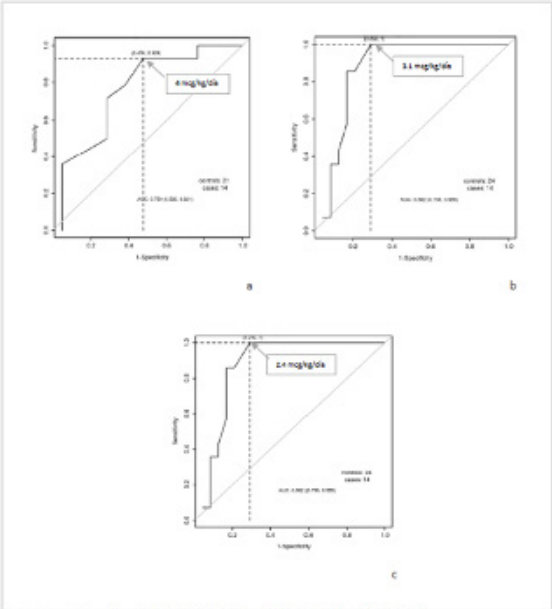


Figura 1. Curvas ROC para los valores de la dosis de l-tiroxina al año (a), 2 años (b) y 4 años (c) de vida.

Los puntos de corte óptimos (figura 1), fueron los siguientes: 4 mcg/kg/día al año de vida (sensibilidad 52.4%, especificidad 92.3%); 3.1 mcg/kg/día a los 2 años de vida (sensibilidad 70.8%, especificidad 100%); 2.4 mcg/kg/día a los 4 años de vida (sensibilidad 83.3%, especificidad 100%). La presencia de variantes posiblemente patogéncias obtuvo una sensibilidad del 84% y especificidad del 87.5% para clasificar correctamente a los pacientes en ambos grupos.

Conclusiones
En los pacientes afectos de HC con GIS, una dosis de l-tiroxina superior a 4 mg/kg/día a los 12 meses, 3.1 mcg/kg/día a los 2 años o 2.4 mcg/kg/día a los 4 años es altamente sugestiva de HC permanente. Por el contrario, dosis inferiores a las descritas, son sugestivas de HC transitorio. Asimismo, la presencia de variantes posiblemente patogénicas en genes relacionados con DHT, también es sugestiva de HC-P.

O1/d2-008 *Genética*
VAL281LEU (C.844G>T P.VAL282LEU) UN "INDICADOR" GENÉTICO QUE DEBEMOS SABER MANEJAR. REVISIÓN EN 830 FAMILIARES Y 503 PAREJAS

Mata Fernández, A.[1], Martínez Figueras, L.[1], García González, M.D.[1], Cruz Rojo, J.[2], López Siguero, J.P.[3], Ezquieta Zubicaray, B.[4].

[1] Laboratorio Diagnóstico Molecular. Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. [2] Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [3] Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. [4] Laboratorio Diagnóstico Molecular. Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., Madrid.

Objetivos
El alelo portador de la mutación puntual leve c.844G>Tp.Val282Leu (V281L) es extremadamente frecuente en nuestro medio y contribuye en gran medida a la base molecular de las formas no clásicas (NC) de HSC-21OHD (CYP21A2). Evaluamos la contribución de este alelo en la "prevención" de las formas más graves de la enfermedad y, como contrapartida también, el impacto negativo derivado del inadecuado manejo del mismo. También analizamos la potencial contribución de un genotipado CYP21A2 que no discriminara adecuadamente los falsos alelos graves (SEV) o leves (LEV) a un asesoramiento inadecuado.

Material y métodos
830 familiares de pacientes de 690 familias con forma NC (progenitores excluidos) con ambos alelos CYP21A2 caracterizados y segregados. 503 parejas consideradas "a riesgo" por facultativo solicitante en 445 familias (en 40 de ellas se estudiaron 2, 3 o 4 parejas). Estudio de las mutaciones puntuales frecuentes mediante PCR/ASO en todos los casos y/o secuenciación en 123 estudios urgentes de parejas gestación. Los siguientes estudios ayudaron en la clasificación SEV/LEV: dosis génica Southern/MLPA (discriminar homo/hemizigosis), estudio de la región promotora 5´de los alelos c.92C>T-p.Pro31Leu (Pro30Leu), análisis SNaPshot semicuantitativo para falso SEV c.955C>T-p.Gln319* (Gln318Stop) con duplicación génica y detección variante c.292+5G>A que asociada a V281L constituye un alelo SEV.

Resultados
El estudio molecular de 830 familiares de pacientes con forma NC heterozigota compuesta con SEV permitió detectar 133 (16%) portadores SEV (92 en 1º y 41 en 2º, 3º o superior grado). Se detectaron 26 deleciones y conversiones grandes, 104 mutaciones puntuales y 3 dobles microconversiones. En 275 estudios de parejas (249 familias), el caso índice era una forma NC, aunque solo en 125 se trataba de heterozigosis compuesta SEV. Se mostrará una de estas familias cuyo asesoramiento abarcó todas sus etapas. El resto de estas pacientes NC eran homozigotas V281L (65) o heterozigotas compuestas LEV/LEV con alelo V281L. Con excepción de 87 estudios de parejas de familiares CL, por tanto plenamente justificados, en el resto de estudios de parejas se trató de índices que eran hiperandrogenismos, 10 portadores SEV, 24 portadoresV281L y 77 negativos. Veintiocho estudios de parejas (índice y cónyuge) fueron solicitados embarazo en curso: 6 CL, 16 NC (solo 7 SEV), 6 hiperandrogenismos (todos índice negativo) y en otras 28 embarazadas se solicitó genotipado urgente (no se disponía de estudio previo): 23 negativos, 11 portadoras V281L y 8 NC con ambos alelos LEV; solo en 13 casos se documentaron alelos SEV. En el grupo de población normal (parejas) se detectaron 9 portadores de alteración SEV (1:56), 45 portadores de alteración LEV y 3 homozigotos para p.Val282Leu (1:10). Es reseñable que los falsos alelos severos detectados fueron 24, 22 debidos a p.Gln319* en duplicación génica. Por tanto, en 427 parejas se descartó el riesgo, en 9 se detectaron variantes de significado incierto (VUS) que dificultaron en algún caso el asesoramiento. Como ejemplo se mostrará una pareja en que tanto la embarazada como su pareja presentaban este tipo de variantes (c.1100G>A p.Arg367His y c.1439G>T p.Arg480Leu).

Conclusiones
La elevada frecuencia del alelo leve c.844G>T p.Val282Leu en nuestro medio permite hacer "visibles" alelos CYP21A2 graves (en las formas NC clínicamente expresivas) permitiendo un asesoramiento genético que facilita la prevención de las

formas graves neonatales de esta enfermedad. Como contrapartida, un manejo inadecuado de este frecuente alelo leve puede ocasionar un sobrecoste económico, y también emocional, si se traduce en estudios innecesarios, en ocasiones urgentes por embarazo en curso, tratamientos prenatales o técnicas de reproducción asistida y selección de embriones no justificados. No debe obviarse el genotipado de las formas no clásicas de la enfermedad garantizando una correcta discriminación de los alelos leves y severos.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.607

COMUNICACIONES ORALES

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020 - Congreso virtual

O2/d2d3-009 *Crecimiento*

EVALUACIÓN A TALLA ADULTA DE PACIENTES PREPUBERALES CON RETARDO CRÓNICO E IDIOPÁTICO DEL CRECIMIENTO TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO: EFECTOS DE LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Mogas Viñals, E.[1], Yeste Fernández, D.[1], Clemente León, M.[1], Campos Martorell, A.[1], Fabregas Martori, A.[1], Carrascosa Lezcano, A.[1].

[1] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción

El retardo crónico e idiopático del crecimiento (RCIC) se manifiesta con talla baja armónica y velocidad de crecimiento patológica en ausencia de enfermedad crónica o conocida. Esta entidad incluye a pacientes con deficiencia aislada e idiopática de hormona de crecimiento (DAIGH) y talla baja idiopática (TBI) con o sin componente familiar. Así mismo, los pacientes se clasifican en base a la respuesta obtenida a los estímulos de secreción a hormona de crecimiento (GH) en deficitarios, normosecretores o con respuesta disociada. Diversos estudios objetivan una baja correlación entre dichos tests y la respuesta a GH en estos pacientes. Dado el carácter idiopático de esta entidad y la ausencia de herramientas diagnósticas más precisas, se plantea en estos pacientes una interrupción temporal del tratamiento con GH para establecer la necesidad de continuarlo hasta edad adulta.

Objetivos

Evaluar los efectos hasta talla adulta (TA) de la discontinuación de GH en edad prepuberal en pacientes con RCIC. Comparar la evolución auxológica de la muestra con una población similar que no efectuó la interrupción temporal del tratamiento con GH.

Pacientes y métodos

Estudio longitudinal retrospectivo de 118 pacientes (35 mujeres, 83 varones) con RCIC tratados con GH desde edad prepuberal a TA. Estudios de secreción de GH realizados mediante 1/2 estímulos fisiológicos y/o farmacológicos. Aceptación del tratamiento por el Consejo Asesor sobre la Utilización Terapéutica de GH. Discontinuación del tratamiento en los pacientos prepuberales con incremento de talla > 0.5 DE y crecimiento recuperador acorde con talla media parental (TMP). Reinicio de tratamiento si pérdida de talla > 0.3-0.5 DE. Evaluación auxológica: Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 2017.

Resultados

Distribución por sexo: 35 mujeres (30%) y 83 varones (70%). TMP -1.07 DE. Dosis media de GH: 29.6 +/- 4.1 mcg/kg/dia. Tiempo total de tratamiento 7.75 +/- 1.47 años. En la siguiente tabla se muestra la edad de inicio, duración del tratamiento y los datos auxológicos de los grupos evaluados:

		Edad Inicio GH (años)	Tiempo tto (años)	Talla Inicio GH (DE)	Talla Disc GH (DE)	Talla brote puberal (DE)	Talla Final GH (DE)	Talla Adulta (DE)	Ganancia Talla a TA (DE)	Distancia a TMP (DE)
Discontinuación GH n=118	SIN reinicio n=10	6.08 +/- 2.6	2.57 +/- 0.4	-2.80 +/- 0.3	-1.44 +/- 0.4	-1.37 +/-0.6	- -	-1.20 +/- 0.6	1.51 +/- 0.7	-0.27 +/- 0.7
	CON reinicio n=108	5.46 +/- 1.7	7.37 +/- 2.0	-3.09 +/- 0.7	-1.49 +/- 0.7	-1.23 +/-0.8	-1.11 +/- 1.0	-1.29 +/- 0.9	1.81 +/- 0.5	-0.24 +/- 0.9
Cohorte sin Discontinuación n=184		7.80 +/- 1.6	7.65 +/- 1.6	-3.30 +/- 0.6	- -	-1.60 +/- 0.6	-1.40 +/- 0.7	-1.67 +/- 0.7	1.63 +/- 0.7	-0.47 +/- 0.7

La respuesta a la GH en los pacientes que efectuaron la interrupción del tratamiento fue heterogénea: un 16,1% de los pacientes presentó un incremento de talla a TA < 1 DE, un 45,8% entre 1 y 2 DE y un 38,1 % > 2 DE, objetivándose mayor TMP en este último grupo (-0.73 vs -1.07 DE) como única diferencia clínica y auxológica significativa (p 0.004).

Conclusiones
La discontinuación de tratamiento con GH permite evaluar la necesidad de mantener el tratamiento hasta TA en los pacientes con RCIC. Ésta no ha supuesto un efecto deletéro sobre la ganancia final de talla. Se observa gran variabilidad en la respuesta al tratamiento con GH, siendo mayor la ganancia de talla en los pacientes con mayor talla media parental (TMP). La interrupción temporal del tratamiento con GH en los pacientes prepuberales con RCIC y buena respuesta permite identificar un subgrupo de pacientes cuya necesidad de tratamiento no se mantiene hasta la adquisición de TA.

O2/d2d3-010 *Crecimiento*
FACTORES DETERMINANTES DE UNA BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE LOS 2 PRIMEROS AÑOS

De Arriba Muñoz, A.[(1)], Cancela, V.[(2)], Alcón, J.J.[(3)], Beisti, A.[(4)], Vara, M.[(1)], Labarta, J.I.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [(2)] Hospital Donostia, San Sebastián. [(3)] Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. [(4)] Fundación Hospital Calahorra, Calahorra.

Objetivos
Establecer los principales factores de los que depende una buena respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (r-GH) durante los 2 primeros años de tratamiento. Estudiar los valores óptimos de adherencia durante el primer y segundo año de tratamiento. Determinar si el cálculo del *Index of responsiveness* (IoR) puede ayudar a diferenciar los buenos de los malos respondedores.

Material y Métodos
Estudio multicéntrico de 3 hospitales, observacional retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes en tratamiento con r-GH durante al menos 2 años por déficit de GH (DGH) o Pequeño para la edad gestacional (PEG). Se excluyeron pacientes afectos de síndromes o patología que afectan al crecimiento. Se revisaron datos demográficos (sexo, lugar de residencia, nivel estudios de los padres), diagnóstico (DGH, PEG), características del tratamiento, datos antropométricos (auxología perinatal, familiar y evolutiva durante el año previo al inicio del tratamiento y los 2 años de seguimiento posteriores), parámetros de laboratorio (niveles IGF-1, IGF-BP3, pico máximo de GH tras estímulos) y datos de adherencia al tratamiento (porcentaje de dosis correctamente aplicadas en cada periodo de tiempo). Los pacientes recibieron tratamiento con Saizen®, permitiendo valorar la adherencia al tratamiento mediante la plataforma *EasyPod Connect*. Se ha calculado el IoR el primer año (IoR1)=(velocidad de crecimiento 1ºaño - (12.41–0.36*Edad inicio GH+0.47*Peso nacimientoSDS +1.54*(log(3*DosisGH inicio (mg/kg/semana))) - 0.6*(talla 1ºañoSDS-talla genéticaSDS) + 0.28*PesoSDS 1ºaño))/1.72. IoR segundo año (IoR2) = (velocidad de crecimiento 2ºaño-(5.69 – 0.09*Edad inicio GH+0.63*(log (3*Dosis GH inicio tratamiento (mg/kg/semana)))+0.24*PesoSDS 2ºaño+0.31*velocidad de crecimiento 2ºaño))/1.19. Se ha considerado significación estadística cuando p≤0.05.

Resultados
Se han incluido 110 pacientes (51.4%varones y 48.6%mujeres), 69% DGH y 31% PEG. Respecto a los datos pretratamiento, los pacientes con menor velocidad de crecimiento (VC) SDS son los que mayor adherencia registran (r=-0.230, p=0.017) y consiguen una mayor ganancia VC el primer año (r=-0.499,p=0.000). Al año de tratamiento, IoR1 se asocia a mayor tallaSDS (r=0.573,p=0.000), VCSDS (r=0.615,p=0.000), talla SDS 2ºaño (r=0,581,p=0.000) y mayor VCSDS 2º año (r=0.398,p=0.000). A mayor adherencia el primer año, se objetiva una mayor mejoría de VC el primer año, respecto a la pretratamiento (VC1-VC0) (r=0.182,p=0.04), y persiste una mejor adherencia el segundo año (r=0.836, p=0.000), e IoR2 (r=0.246,p=0.01). Los pacientes con una adherencia >90% durante el primer año, presentan más frecuentemente una VC>1SDS (p=0.025) y por lo tanto, mayor tallaSDS (p=0.003) y ganancia de tallaSDS (p=0.000) el primer año. Respecto al segundo año, a mayor IoR1 se obtiene mayor tallaSDS (r=0,581,p=0.000) y mayor VCSDS (r=0.398,p=0.000). A mayor tallaSDS el primer año, mayor tallaSDS el segundo año (r=0.887,p=0.000). Además, a mayor IoR2, mayor tallaSDS (r=0,201,p=0.035) y VCSDS (r=0.401,p=0.000). La dosis de GH el segundo año, ha sido mayor, cuando era menor la tallaSDS el primer año (r=-0.397,p=0.000), la VCSDS el primer año (r=-0.218,p=0.022), VC1-VC0 (r=-0.211,p=0.027), o menor IoR1 (r=-0.423,p=0.000). La adherencia el segundo año es mejor en los que tienen mayor VC1-VC0 (r=0.201,p=0.035), mayor adherencia el primer año (r=0.836, p=0.000), y en los que tienen un mayor IoR2 (r=0.298,p=0.002). Existe una mayor VC a los 2años en los que tienen una adherencia por encima del 85% vs los que la tienen <85% (7.6±1.61 vs 6.1±1.34 cm/año, p=0.001).

Conclusiones
La adherencia es un parámetro determinante en la respuesta al tratamiento con r-GH; un valor >90%

se estima como óptimo para una mejor respuesta el primer año, siendo >85% el segundo año. El porcentaje de adherencia es mayor en aquellos pacientes con mayor afectación del crecimiento al inicio del tratamiento con GH y se mantiene elevada en aquellos con mayores velocidades de crecimiento. El cálculo de IoR, tanto en el primer como en el segundo año de tratamiento, permite conocer los pacientes que van a ser buenos respondedores al tratamiento con r-GH.

O2/d2d3-011 *Crecimiento*

IDENTIFICACIÓN DE LOS DETERMINANTES GENÉTICOS DEL HIPOCRECIMIENTO ARMÓNICO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) DIRIGIDA

Campos Barros, A.[1], González Casado, I.[1], Del Pozo, Á.[1], Solís, M.[1], Vallespín, E.[1], Salamanca, L.[1], Guerrero, J.[1], Barreda, A.C.[1], Itza, N.[1], Casano, P.[2], Ramírez, J.[3], Lechuga, A.[4], Rodríguez, A.[5], Borrás, V.[6], López, M.J.[7], Garzón, L.[8], Hermoso, F.[9], Luzuriaga, C.(10).

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid. [2] Hospital Universitari Sant Joan de Deu, Barcelona. [3] Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Madrid. [4] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. [5] Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. [6] Hospital General de Granollers, Barcelona. [7] Hospital Clinic de Valencia, Valencia. [8] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [9] Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Valladolid. (10) Hospital Universitario de Valdecilla, Santander, Santander.

Introducción

La diversidad de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la regulación del crecimiento humano se ve reflejada en la gran heterogeneidad de las bases moleculares implicadas en la etiología del hipocrecimiento armónico. Numerosos estudios recientes han puesto de manifiestos múltiples mecanismos causales que incluyen no solo déficits en el eje GH-IGF1, sino también defectos en genes de vías de señalización, matriz extracelular, regulación transcripcional, reparación de ADN y señalización paracrina, que pueden causar fenotipos más complejos que los habitualmente asociados a los déficits/resistencias hormonales aislados. Por ello, la posibilidad que ofrece la secuenciación masiva dirigida de analizar simultáneamente múltiples genes/*loci* en un único ensayo supone una gran ventaja para abordar la investigación y el diagnóstico clínico de los pacientes con hipocrecimiento armónico en el medio hospitalario.

Objetivo

Identificación de los determinantes genéticos del hipocrecimiento armónico en una cohorte de 201 pacientes (86 niñas y 115 niños) con hipocrecimiento armónico.

Métodos

Sujetos de estudio: 201 pacientes con talla baja < -2.00 DE e hipocrecimiento armónico (86 niñas y 115 niños). Estudios moleculares: Tras extracción de ADN genómico desde muestra de sangre entera el análisis molecular se realizó mediante ensayo de NGS dirigido con el panel HYPOGROWTH_V1, diseñado para el análisis de las secuencias codificantes y transiciones intrón/exón (+/- 50pb) de un total de 331 genes conocidos implicados en la etiología del hipocrecimiento armónico sindrómico y no sindrómico. Las librerías de ADN se realizaron con el kit KAPA HTP/LTP (Roche) y la tecnología de captura utilizada fue SeqCap (EZ; Roche, Nimblegen). La secuenciación se realizó en una plataforma NextSeq 500 de Illumina. El procesamiento bioinformático (alineamiento, control de calidad y anotación de las variantes identificadas en las secuencias obtenidas) se realizó con herramientas habituales de acceso público (bowtie2-align, picard-tools, samtools, bedtools), el filtrado, clasificación y priorización de variantes se realizó con ayuda de los programas VarSeqV2.2.0 (Golden Hélix) y Alamut Visual V2.14 (Sophia Genetics), utilizando criterios de confianza y calidad, frecuencia alélica en población control <1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción in silico de patogenicidad (CADD V1.4, score > 20). Las variaciones en el número de copias (CNVs) se analizaron con ayuda de la herramienta CNV-Caller, incluida en el software VarSeq 2.2.0 (sensibilidad estimada >99%, Iacocca et al., 2017).

Resultados

Se identificaron 97 variantes potencialmente relevantes en un total de 84 casos índices (41.8%), 14 (7%) en *IGFALS*; 12 (6%) en *IGF1R*; 11 (5,5%) en *ACAN*; 8 (4%) en *PTPN11*; 7 (3,5%) en *GHR;* 7 (3,5%) en *IGF2R*; 6 (3%) en *PAPPA2*; 5 (2,5%) en IHH; 5 (2,5%) en *PROKR2*; 3 (1,5%) en *PAPPA,* KDM6A, CUL7 y NFKB2, respectivamente; 2 (1%) en *NPPC* e *IGFBP4*, y 1 variante en *IGF1, GHRH* y *BTK*, respectivamente, en 3 casos independientes. El 62% (n=61) de las variantes se identificaron en genes del eje GH/IGF-1, de las cuales 35 (57,3%) en genes que intervienen en las vías de señalización de GH-IGF1 y 26 (26,8%) en genes que intervienen en la regulación de la biodisponibilidad de IGF1. El resto de las variantes se distribuyeron en genes asociados a formas sindrómicas de hipocrecimiento (Kabuki, DAVID, 3-M), genes que intervienen en la morfogénesis hipofisaria, (*IHH, PROKR2*), genes de la matriz extracelular (ACAN), y factores paracrinos de la placa de crecimiento (*NPPC y NPR2*).

Conclusiones

La aplicación de técnicas de NGS mejora significa-

tivamente la tasa de éxito diagnóstico del hipocrecimiento armónico. La secuenciación masiva es la técnica idónea para la investigación y diagnóstico de los determinantes genéticos del hipocrecimiento armónico. La patogenicidad de las nuevas variantes identificadas deberá ser confirmada mediante análisis de cosegregación familiar y estudios funcionales.

O2/d2d3-012 *Crecimiento*

SÍNDROME DE NOONAN: REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA

Garcia Castellanos, T.[1], Ubeda Trujillo, R.M.[1], Izquierdo Alvarez, S.[1], De Arriba Muñoz, A.[1], Ferrer Lozano, M.[1], Labarta Aizpún, J.I.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivo

Realizar una revisión de pacientes con síndrome de Noonan (SN) y evaluar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH).

Material y metodos

Estudio transversal, retrospectivo, observacional de 25 pacientes afectos de SN. Evaluación de variables en relación a genética, antecedentes perinatales y familiares, patología asociada, estudio del eje GH-IGF, auxología (peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento (VC), edad ósea, pronóstico de crecimiento (PC), talla adulta (TA) y talla genética (TG)) y respuesta al tratamiento con rhGH. Los resultados se expresan en SDS (Estándares Carrascosa et al 2010). Estudio estadístico: programa SPSS y significación estadística $p<0.05$.

Resultados

La muestra es de 25 pacientes (52 % varones). La edad media al diagnóstico fue de 4.53 ± 4.49 años. El 36% presentaron alteraciones en periodo prenatal. La edad gestacional media fue de 37.72 ± 2.1 años con peso RN de 0.31± 1.08 SDS, longitud RN de -0.45 ± 0.88 SDS y perímetro cefálico RN de -0.02 ± 0.93 SDS. El 79.2 % presentan mutación del gen PTPN11 y 20.8 % mutación de otros genes (SOS1, NF1/KRAS, LZTR1, BRAF). El 88 % presentan facies característica, 24 % anomalías esqueléticas, 80 % cardiopatía (estenosis pulmonar 68 %), 12 % anomalías renales, 20 % TDAH, 16 % retardo psicomotor y 46,2 % de los varones criptorquidia. La TA de los progenitores afectos de SN fue de -2.18 ± 0.64 SDS. La TA de los progenitores no afectos fue de -0.49 ± 1.05 SDS. La edad de inicio de pubertad en varones fue 13.03 ± 0.92 años y en mujeres 12.32 ± 0.87 años. 13 pacientes recibieron tratamiento con rhGH (8 déficit de GH, 2 disfunción neurosecretora y 3 GH inactiva). La edad de inicio de rhGH fue de 7.61 ± 3.56 años, con un IGF1 previo de 85.3 ± 56.5 ng/ml, talla al inicio de -3,28 ± 0.7 SDS y una dosis inicial de 26 ± 4 mcg/kg/día. Al año de tratamiento la talla fue de -2.83 ± 0.72 SDS con un incremento (Δ) medio de talla de 0.48 ± 0.2 SDS. La respuesta en el primer año en función de los criterios de buena respuesta fue: Δ talla ≥ 0.5 SDS el 58.3%; Δ talla ≥ 0.3 SDS el 66.7%; Δ VC ≥ 3cm/año el 41.7% y VC ≥ 1 SDS el 66.7%. Se observa correlación negativa ($r=-0.642$, $p=0.002$) entre la edad de inicio tratamiento y el Δ de talla al año de tratamiento. Se ha encontrado una diferencia significativa en la edad media de inicio del tratamiento entre pacientes con ganancia de talla en el primer año ≥ 0.5 SDS (5 ± 0.63 años) vs ganancia de talla < 0.5 SDS (10.33 ± 2.7 años). No se ha encontrado correlación entre dosis e Δ de talla, Δ de VC, e Δ de IGF1 durante el primer año de tratamiento. A los 2 años de tratamiento la talla fue -2.56 ± 0.62 SDS y a los 3 años -2.27 ± 0.65 SDS. La TA (n=5) fue -1.77 ± 0.7 SDS con una talla al inicio de -3.44 ± 1.02 SDS, ganancia total de 1.67 ± 0.51 SDS ($p=0.002$), y duración 7.3 ± 2.96 años sin encontrar correlación de la ganancia de talla SDS con duración ni con edad de inicio del tratamiento.

Conclusiones

El retraso de crecimiento y la patología asociada son frecuentes en el SN por lo que esta entidad debe abordarse a nivel multidisciplinar. No se ha encontrado una afectación prenatal del crecimiento y el gen más frecuentemente implicado es PTPN11. El tratamiento con rhGH se ha mostrado beneficioso a corto y largo plazo.

O2/d2d3-013 *Genética*

IMPLICACIÓN DE LAS VARIANTES EN EL GEN WFS1 EN LA DIABETES MELLITUS: UN ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL

Gomes Porras, M.[1], Salamanca Fresno, L.[1], González Casado, I.[1], González Pérez De Villar, N.[1], Herranz De La Morena, L.[1], Campos Barros, Á.[1].

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

Mutaciones en WFS1 pueden causar Síndrome de Wolfram (SWF; MIM #222300), con herencia autosómica recesiva (HAR), y Síndrome de Wolfram Like (SWFL; MIM #614296), DMNID, sordera y catarata, con herencia autosómica dominante (HAD). A pesar de los avances en los estudios genéticos y la típica asociación clínica de DM y neurodegeneración, estos síndromes son infradiagnosticados en la práctica clínica habitual.

Objetivo

Determinar la frecuencia de variantes en WFS1 en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica y su caracterización clínica, bioquímica y molecular mediante análisis en línea germinal.

Material y método
Estudio de corte transversal en 169 pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en seguimiento por Endocrinología Pediátrica/Endocrinología de un Hospital de tercer nivel de Madrid desde enero 2012 a enero 2020. Los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas y análisis molecular a partir de ADN genómico obtenido en sangre periférica y secuenciación masiva mediante panel de NGS MonDIAB(V1) que incluye 173 genes implicados en disglucemias. Las variantes detectadas en WFS1 fueron seleccionadas según los siguientes criterios de priorización: profundidad de cobertura mínima/pb >20x en >95% de las bases y profundidad de cobertura media >70%, frecuencia alélica en población control (MAF) <1%, CADD score >15 y DANN >0.9. Con los datos clínicos y genéticos se establecieron las posibles correlaciones fenotipo/genotipo del SWF/SWFL.

Resultados
La frecuencia de variantes en WFS1 fue del 9.46% (n=16), de éstas, 6.25% (n=1) en homocigosis, 18.75% (n=3) en heterocigosis compuesta y 75% (n=12) en heterocigosis. Los 4 pacientes (25%) con HAR fueron mujeres, edad media 27±7.5 años (18-39), IMC medio 28.9±3.3 (24-33.1), edad media al debut diabético 14±5.2 años (10-23), 75% en forma de hiperglucemia simple y 25% de CAD, HbA1c actual media 6.7±1.2% (5.3-8.6), péptido C disminuido en el 75%, sin autoinmunidad pancreática ni complicaciones crónicas de la diabetes, 100% con insulinoterapia y 25% con metformina y 25% con iSGLT-2. 3 pacientes (75%) asociaron, como primera manifestación, atrofia óptica (AO) y 2 de ellas (50%) hipoacusia neurosensorial bilateral en la primera y segunda década de vida, respectivamente. La paciente de inicio más temprano y mayor evolución de la enfermedad desarrolló insuficiencia respiratoria central con IOT-VM, vejiga neurogénica e hidronefrosis con sondaje vesical permanente, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, disfagia con PEG-NE y alteraciones psiquiátricas; falleció a los 39 años por sepsis respiratoria. Aunque el 75% presentaba fenotipo compatible con SWF, fueron etiquetadas de DM1 (50%) y DM2 (50%), con un retraso hasta el diagnóstico molecular de 10.7±9 años (3-26). Con respecto a los 12 pacientes (75%) con HAD, el 8.3% (n=1) presentó AO y diabetes insípida con sospecha de SWFL y el 91.6% restante presentaba DM, no insulinodependiente en la mayoría de los casos. 50% eran mujeres, edad media 16.4±8.4 años (3-40), IMC medio 21.3±5 (12.5-34.5), edad media al debut diabético 8.8±8.9 años (0.75-34), 63.3% en forma de hiperglucemia simple, 27.27% de hipoglucemia y 9.1% de CAD, HbA1c actual media 6.7±1.3% (5.2-9), péptido C disminuido en el 36.4%, sin autoinmunidad pancreática ni complicaciones crónicas de la diabetes, 45.5% con insulinoterapia, 18.2% con metformina, dieta fraccionada y baja en carbohidratos simples y sin tratamiento y 9.1% con diazóxido. 8.3% (n=1) presentó trastorno por déficit de atención e hiperactividad y parasomnias.

Conclusiones
La DM con carácter atípico, autoinmunidad pancreática negativa, asociada a neurodegeneración y con marcada agregación familiar requiere estudio genético molecular. El inicio precoz de las manifestaciones del SWF se relaciona con fenotipos más agresivos. Debido a la morbimortalidad asociada a la disfunción urológica en el SWF, debe evitarse el tratamiento con iSGLT-2. El diagnóstico certero y precoz del SWF/SWFL sigue constituyendo un desafío. Los estudios moleculares son fundamentales para su confirmación.

O2/d2d3-014 *Displasias óseas*
REVISIÓN DE COLAGENOPATÍAS TIPO II DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Barreda Bonis, A.C.[1], Itza Martín, N.[2], Santos Simarro, F.[3], De La Torre, C.[4], Sentchordi, L.[5], Parrón, M.[6], Regojo, R.M.[7], Heith, K.[8], González Casado, I.[1].

[1] Hospital Universitario La Paz. S. Endocrinología Infantil. UMDE, Madrid. [2] Hospital Universitario La Paz. S. Endocrinología Infantil, Madrid. [3] Hospital Universitario La Paz. INGEMM. UMDE, Madrid. [4] Hospital Universitario La Paz. INGEMM, Madrid. [5] Hospital Infanta Leonor. INGEMM. Fac. Pediatría Universidad Complutense de Madrid, Madrid. [6] Hospital Universitario La Paz. S. Radiología. UMDE, Madrid. [7] Hospital Universitario La Paz. S. Anatomía Patológica. UMDE, Madrid. [8] Hospital Universitario La Paz. INGEMM. UMDE. IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

Introducción
Los trastornos del colágeno tipo II (*COL2A1*) presentan un espectro clínico amplio caracterizado por displasia esquelética, manifestaciones orofaciales, oculares y auditivas con gravedad variable.

Objetivo. Material y métodos
Revisión clínica retrospectiva de pacientes con diagnóstico genético de colagenopatía II de un centro de referencia.

Descripción de los casos. Resultados
Se recogen 17 casos de colagenopatías II de 15 familias distribuyéndose en 2 mortinatos (hipocondrogénesis y SEDC), 5 pacientes con SEDC/SEMD-Strudwick, 1 displasia espondiloepifisaria con acortamiento metatarsiano (Czech), 8 síndrome de Stickler (6 afectación ocular, 3 articular y 2 auditiva), y 1 displasia espondiloepifisaria leve. En los mortinatos la necropsia presentó hallazgos sugestivos

de colagenopatía II a nivel radiológico: ausencia de osificación de columna vertebral, hendiduras coronales, afectación pélvica y micromelia. De los 5 pacientes vivos afectos con SEDC, 2 son posibles Strudwick (2-14 años). Comenzaron con datos de sospecha antenatales hacia la semana 14-20 en forma de polihidramnios, acortamiento de huesos largos, naciendo PEG a expensas de longitud (-2 a -4.1DE). La mayoría presentan talla baja desproporcionada (-4.13 a -9.58DE), alteraciones visuales (miopía, desprendimientos retinianos tratados, atrofia óptica en un paciente), y complicaciones ortopédicas como coxa vara, genu valgo, hiperlordosis lumbar precisando cirugía la mitad de los casos. Dos presentaron inestabilidad atloaxial, precisando uno artrodesis a los 12 años. La mitad presentaron hipoplasia torácica, un caso precisó *cough-assist*. Un caso presenta afectación auditiva con 2 años. Existe un caso de displasia espondiloepifisaria con acortamiento de metatarsiano tipo Czech, filiado con la mutación p.(Arg275Cys), siendo un varón remitido a los 34 años con sospecha de displasia espondiloepifisaria. Fue tratado ortopédicamente por cifoescoliosis (8-15 años) y quirúrgicamente a los 15 años por una epifisiolisis bilateral de caderas con artrosis grave de cadera izda. Presenta una talla normal (-1.63DE) y miopía y sorderas leves. Coherente con la literatura, el S. Stickler fue el fenotipo predominante con 8 casos: 2 con manifestaciones exclusivamente articulares, 3 oculares, 2 combinando auditivas-oculares y 1 oculares-articulares. Los pacientes con alteraciones auditivas y oculares presentaron fenotipo facial típico, uno descrito como secuencia Pierre-Robin, ambos con paladar hendido intervenido, que sumado a la miopía magna temprana (<4 años) orientó el diagnóstico. Por último, existe un caso del fenotipo más leve del espectro (SED leve con artrosis precoz) siendo un varón con PEG y catch-up, donde la historia de Perthes familiar dominante fue la clave. De las 15 diferentes mutaciones encontradas, 10 son tipo missense, afectando uno de los residuos glicinas de la triple hélice, 1 afecta splicing, 1 frameshift, 1 nonsense, 1 deleción grande y la mutación asociada a la displasia Czech. La mayoría de las mutaciones se agrupan en defectos cualitativos, las que afectan a los residuos glicinas en la triple hélice, funcionando como dominantes negativos, generalmente de curso más severo; y las mutaciones cuantitativas (nonsense, frameshift) de fenotipo menos severo. En esta cohorte, todos los casos de fenotipo más severo (fetos, SEDC o Strudwick) tienen mutaciones que afectan glicinas en la triple hélice. 4 de los 5 casos con S. Stickler con participación ocular, tienen mutaciones cuantitativas (1 splice, 1 frameshift, 2 nonsense), aunque el otro caso presenta un missense (sin ser glicina). Existen 2 de 3 s. Stickler (ocular/articular) con mutaciones missense que afectan glicinas, así como la SED leve, siendo excepciones en esta correlación genotipo-fenotipo.

Conclusión

Se presenta casuística de colagenopatías tipo II con espectro de gravedad variable, siendo el fenotipo mayoritario pacientes con S. Stickler. Aunque existen algunas reglas sobre la correlación genotipo-fenotipo en las colagenopatías, ninguna es 100% sensible. El seguimiento ha de ser multidisciplinar con monitorización temprana por traumatología, oftalmología y ORL.

O2/d2d3-015 *Genética*

EFECTO DE LA OBESIDAD GESTACIONAL EN LA METILACIÓN DE CORDÓN UMBILICAL Y LA CONECTIVIDAD DE GENES RELACIONADOS CON EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

López Bermejo, A.[1], Font Lladó, R.[2], García Retortillo, S.[2], Xargay Torrent, S.[3], Bassols, J.[4], Prats Puig, A.[2].

[1] Grupo de Investigación de Endocrinología Infantil , Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt, 17190, Spain, Salt, Girona. [2] PHAS Research Group, EUSES University School, Salt, 17190, Spain., Salt, Girona. [3] Grupo de Investigación de Endocrinología Infantil, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, Salt, Girona. [4] Grupo de Investigación Metabólica Materno-fetal, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt, 17190, Spain, Salt, Girona.

Introducción y objetivos

La metilación del ADN es un proceso dinámico que puede ser modificado por factores ambientales. Se ha descrito que los genes y las proteínas, así como la metilación y la expresión de los genes, se conectan y organizan en redes funcionales con implicaciones para la función celular. No obstante, el efecto de la obesidad gestacional sobre la metilación y la conexión en red de los genes relacionados con el desarrollo, estructura, contractibilidad y función endocrina del músculo esquelético se desconoce. Nuestros objetivos fueron: 1) estudiar si la obesidad gestacional se relaciona con cambios en la metilación del ADN de cordón umbilical de genes relacionados con el músculo esquelético y el posible efecto fenotípico en el recién nacido; 2) determinar si la obesidad gestacional puede producir cambios en la red funcional de la metilación de estos genes mediante estudios de conectividad.

Métodos

Se estudiaron 16 mujeres embarazadas [8 con obesidad gestacional y 8 con normopeso gestacional]. La metilación del ADN se midió en el cordón umbilical utilizando el microarray Infinium MethylationEPIC BeadChip (Illumina). El análisis de los datos se realizó con el paquete R minfi (versión 1.26.2). Las CpG diferencialmente metiladas entre los dos grupos de estudio se identificaron con modelos de

regresión beta (tasa de falso descubrimiento (FDR) <0.05 y una razón de probabilidades> 1.5 o <0.67). El posible efecto fenotípico de los genes con CpGs diferencialmente metiladas se valoró utilizando la base de datos Genotypes and Phenotypes (dbGaP). Para determinar si existen cambios en la red funcional de la metilación de los genes en función de la obesidad gestacional, se aplicó el análisis de conectividad utilizando datos de matrices de correlación de Pearson procesadas mediante Matlab (Mathworks, Natik, MA, EE. UU.).

Resultados

Se identificaron 30 genes diferencialmente metilados en el tejido del cordón umbilical entre los dos grupos de estudio que estaban relacionados con el músculo esquelético (FDR <0.05; los cuales comprenden principalmente genes relacionados con el desarrollo (n=5), la estructura (n=12), la contractibilidad (n=4) y las mioquinas (n=9)). Se observó que en el grupo con obesidad gestacional los genes presentaban valores de metilación más elevados comparado con el grupo normopeso gestacional. Según la dbGaP, el posible efecto fenotípico sobre el recién nacido de estos genes diferencialmente metilados es sobre el peso corporal (p = 0.004413), el colesterol HDL (p = 0.03674) y la diabetes mellitus (p = 0.04713). El análisis de conectividad de la metilación génica en cordón umbilical de dichos genes mostró un patrón de conectividad diferente en cada grupo estudiado. Concretamente se observó que la obesidad gestacional disminuye la conectividad entre la metilación génica de los genes relacionados con el músculo esquelético.

Conclusiones

Nuestro estudio demuestra una interacción compleja entre la obesidad gestacional con la metilación y la conexión en red de genes relacionados con el músculo esquelético. Concretamente, la obesidad gestacional estaría promoviendo una hipermetilación de los genes relacionados con el músculo esquelético y disminuyendo la conectividad entre ellos, al menos en tejido de cordón umbilical, lo cual se asociaría con un menor contenido de proteínas y una menor expresión de mioquinas en el músculo esquelético.

O2/d2d3-016 *Genética*

ESTUDIO DEL EFECTO DEL TABACO DURANTE LA GESTACIÓN EN LA MODIFICACION DEL PATRON EPIGENÉTICO Y SU RELACIÓN CON EL RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Barrio Ollero, E.[1], Gascon Catalan, A.[1], Lerma, D.[2], Jaulin, J.j.[1], Leon, L.[1], Labarta Aizpun, J.i.[3].

[1] Universidad De Zaragoza, Zaragoza. [2] Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. [3] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

El objetivo de este estudio es dar un paso más en el conocimiento de las causas del Retraso de Crecimiento Intrauterino, analizando cómo se modifican los patrones epigenéticos de los recién nacidos de bajo peso (< P 10) de madres fumadoras comparado con los que provienen de embarazos sin tabaco. El consumo de tabaco por parte de la gestante puede perjudicar el crecimiento del feto durante el embarazo influyendo en el funcionamiento de la placenta mediante alteraciones metabólicas y/o epigenéticas. Los patrones de metilación de las células somáticas y germinales se establecen durante el período embrionario precoz. Este período es sumamente sensible a las agresiones externas (ya sea mala nutrición o tóxicos como el tabaco) y se pueden producir patrones aberrantes de metilación de ADN (que quedarán ya establecidos para la infancia, adolescencia y vida adulta) en una gran variedad de tejidos embrionarios.

Objetivos

Estudiar el impacto del tabaquismo en la regulación epigenética durante el crecimiento fetal y su implicación en el retraso de crecimiento intrauterino.

Material y métodos

Estudio de en sangre de cordón en RN nacidos de madres fumadoras y en RN de madres control no fumadoras. Criterio de exposición: madres que hayan fumado más de 10 cigarrillos al día. Criterios de exclusión: enfermedad de la madre que pueda causar RCIU, infección intrauterina, malformación fetal y/o cromosomopatías, prematuridad. Se ha estudiado el metiloma completo de 5 muestras de DNA genómico de sangre de cordón de recién nacidos con RCIU de madres fumadoras y se han comparado con otras 5 muestras de no fumadoras, por medio de la técnica MeDIP Seq, utilizando un Illumina HiSeq 4000 y utilizando los siguientes reactivos: HiSeq 3000/4000 PE Cluster Kit (#PE-410-1001, Illumina) HiSeq 3000/4000 SBS Kit (300 cycles) (#FC-410-1003, Illumina).

Resultados

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre RN de madres fumadoras y no fumadoras en varias rutas y procesos metabólicos, siendo los más destacados los que siguen a continuación.

Term	Ontology	p_value
Consituyentes estructurales del ribosoma	Función Molecular	2,75519E-57
Actividad de la molécula estructural	Función Molecular	2,42739E-37
RNA de unión	Función Molecular	4,35996E-33
Proteína cotraduccional dependiente de SRP dirigida a la membrana	Proceso biológicos	2,570
Proteína contraduccional dirigida a la membrana	Proceso biológicos	6,266
Iniciacion de la traduccion	Proceso biológicos	1,704
Proteína dirigida al ER	Proceso biológicos	1,915
Ribosoma citosólico	Componente Celular	2,8539
Subunidad ribosomal	Componente Celular	4,4555
Ribosoma	Componente Celular	3,1989
Complejo ribonucleoproteico	Componente Celular	1,9716

Se observan cambios mayores en la metilación de procesos implicados en la vía ribosomal, en la traducción y en el transporte de proteínas.

Conclusiones
Existen vías fundamentales para el correcto desarrollo embrionario y placentario que se ven afectadas epigenéticamente por el hábito tabáquico en la gestación. En el desarrollo embrionario la formación de proteínas es clave para la viabilidad y el correcto crecimiento y desarrollo del embrión, pero también la formación de la placenta que va a ser la encargada del intercambio de nutrientes y oxígeno. Estos hallazgos tienen relevancia para dilucidar los mecanismos del RCIU y se pretende estudiar la metilación de los genes a nivel placentario para profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares de RCIU.

O2/d2d3-017 *Diabetes*
OPTIMIZACIÓN DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS JÓVENES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 TRAS INICIO DE TERAPIA CON SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA

Gil Poch, E.[1], Beato Víbora, P.I.[2], Romero Pérez, M.D.[3], Arroyo Díez, F.J.[1].

[1] Hospital Perpetuo Socorro y Materno-Infantil, Badajoz. [2] Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz. [3] Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Introducción y Objetivos
El control metabólico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 sigue siendo un gran reto, especialmente en niños y adolescentes. Es fundamental conseguir un control óptimo limitando o eliminando las hipoglucemias, mejorando así la calidad de vida del paciente, favoreciendo el adecuado desarrollo del niño y evitando o retrasando las futuras complicaciones. En los últimos años se han desarrollado sistemas de infusión y monitorización continua que agilizan la administración de insulina y la toma de decisiones al proporcionar datos a tiempo real, haciendo que los pacientes disfruten de las ventajas de simular un páncreas artificial. Uno de estos últimos dispositivos es el sistema híbrido de de asa cerrada desarrollado por Medtronic (Minimed 670G® + Sensor Guardian 3), que corrige automáticamente las desviaciones de la glucosa respecto a un objetivo prefijado (120 mg/dl), infundiendo insulina en microbolos variables según las lecturas del sensor, así el paciente solo debe introducir la cantidad de carbohidratos y el valor de glucemia antes de cada comida para el cálculo de la insulina a administrar en forma de bolo prepandial y aceptar bolos correctores. El objetivo de nuestro estudio es analizar datos de control y variabilidad glucémica en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1 tras cambio de su tratamiento habitual al sistema de asa cerrada Medtronic 670G®.

Material y Método
Se trata de un estudio prospectivo, en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (entre 7 y 20 años), con una evolución de la enfermedad de entre 1 y 17 años, pertenecientes a 3 hospitales que comienzan tratamiento con sistema de asa cerrada Minimed 670G® . El estudio incluye 27 pacientes, 55% varones (n=15), en tratamiento previo con sistema de suspensión predictiva Minimed 640G® (63%, n=17), múltiples dosis de insulina (MDI) con monitorización continua (18,5%, n=5), MDI sin monitorización continua (15%, n=4) y un paciente con bomba de infusión 640G® sin monitorización. Se estudian datos de control metabólico y variabilidad glucémica al inicio y a los 6 meses de tratamiento: HbA1c, glucemia media y desviación estándar (DS), dosis total diaria de insulina, Tiempo en Rango 70-180 mg/dl, tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl), tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl) y coeficiente de variación (CV).

Resultados
En el estudio de los parámetros relativos al control metabólico, a los 6 meses de tratamiento se objetiva una reducción de la HbA1c (7.34% vs 6.97%; p=0.002), un aumento del tiempo en rango objetivo 70-180 mg/dl (63% vs 72.7%; p<0.001), una disminución del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (24.7% vs 19.9%; p=0.003) y del tiempo en hipoglucemia <70mg/dl (1.85% vs 1.56%; p=0.381), así como una disminución de la glucemia media (163.3 mg/dl vs 151.5 mg/dl; p=0.002). No se aprecia un incremento significativo en la dosis total diaria de insulina (46,2 UI vs 48.7 UI, p=0.151). Con respecto a variabilidad glucémica, existe una diminución estadísticamente significativa de la DS de la glucemia media (57.5 mg/dl vs 51.3 mg/dl; p=0.004), mientras que el coeficiente de variación se mantiene estable (32% vs 33%; p=0.1).

Conclusiones
Los resultados confirman que el nuevo sistema de infusión continua de insulina de asa cerrada híbrida MINIMED 670G mejora el control metabólico y reduce la variabilidad glucémica de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Diabetes Mellitus, independientemente de su tratamiento previo.

O2/d2d3-018 *Diabetes*
DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA INTEGRAL DE SEGUIMIENTO CLINICO Y MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA EN ANDALUCIA: RESULTADOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Romero Pérez, M.D.[1], Mayoral, E.[2], Dubé, J.D.[3], Llamas, S.[3], Sánchez-Laguna, F.[4], García-González, J.J.[5], Martínez Brocca, M.A.[5].

(1) UGC Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. (2) Plan Integral de Diabetes de Andalucía, Consejería de Salud y Familias, Sevilla. (3) Subdirección de Tecnologías de la Información y Comunicación, Consejería de Salud y Familias, Sevilla. (4) Servicio de Coordinación de Sistemas de Información, Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud, Sevilla. (5) UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Objetivos
Diseñar e implantar un modelo que permita la identificación, registro de datos clínicos, integración de los datos de glucosa intersticial y valoración de resultados en salud de la población pediátrica con diabetes tipo 1 (DM1) usuaria de sistema de monitorización flash de glucosa (MFG) en el marco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Su incorporación a la cartera de servicios del SSPA ha supuesto una oportunidad para la implantación de un modelo integrado de seguimiento de los datos de glucosa y de evaluación de resultados en salud.

Material y método
La población diana (DM1, edad 4-18 años) se estimó en 3.000 pacientes. Se planificó la replicación de la estructura funcional del SSPA en la plataforma de descarga del sistema MFG (LibreView): 33 hospitales, 50 Unidades de Gestión Clínica (UGC) y 350 profesionales sanitarios. El proceso de activación se inició en Mayo de 2018 de forma protocolizada en las UGC hospitalarias autorizadas. El sistema incluyó registro mediante identificación inequívoca en dos plataformas (corporativa del SSPA y LibreView), seguimiento mediante extracción y carga de datos agregados de glucosa y evaluación de las variables procedentes de las glucometrías del sistema MFG volcadas a la historia clínica con periodicidad trimestral. Para el análisis de resultados de control glucémico se estableció como criterio de calidad disponer de al menos un 70% de los datos en Libre View.

Resultados
Un total de 3250 pacientes con DM1 están actualmente registrados e incorporados a este modelo (1 Enero 2020); de ellos, los datos de control glucémico de un total de 1.587 pacientes que iniciaron el sistema MFG en la edad pediátrica (4-10 años, n_1=302, 19.0%; 11-14 años, n_2=459, 28.9%; 15-18 años, n_3=344, 21.7%; mayores de 18 años, n_4=482, 30.4%) y con un porcentaje superior al 70% de datos captados, fueron analizados. El promedio de escaneos diarios fue de 11.1 (promedio de uso del sensor del 90.3%). El tiempo en rango medio fue de 56.4% (4 a 10 años, 54.2%; 11 a 14 años, 52.7%; 15 a 18 años, 52.1%; mayores de 18 años, 57.1%). El tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl fue de 6% (4 a 10 años, 5%; 11-14 años, 5.4%; 15-18 años, 6.5%; mayores de 18 años, 7.3%). La glucosa media fue de 169+/-69 mg/dl. La HbA1c estimada media fue 7.6% (4 a 10 años, 7.6%; 11-14 años, 7.8%; 15-18 años, 7.7%; mayores de 18 años, 7.3%).

Conclusiones
En el marco del SSPA se ha implantado con éxito un sistema integral de seguimiento clínico en población pediátrica con DM1 usuaria de sistema MFG. Esto permite la definición de cohortes para el seguimiento de resultados en salud a través de la integración de los datos de glucosa en la historia digital.

O2/d2d3-019 *Metabolismo y Nutrición*

LA EXPRESIÓN PLACENTARIA DE KCNK3 SE ASOCIA CON LA OBESIDAD GESTACIONAL Y CON EL CRECIMIENTO PRE Y POSTNATAL DE LA DESCENDENCIA

Gómez Vilarrubla, A.(1), Mas Parés, B.(1), Xargay Torrent, S.(2), Prats Puig, A.(3), López Bermejo, A.(2), Bassols, J.(1).

(1) Grupo de Investigación Metabólica Materno-fetal, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. (2) Grupo de Investigación de Endocrinología Infantil, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. (3) Departament de Fisioteràpia, Escola Universitària de la Salut i l'Esport (EUSES), Girona.

Objetivos
Un entorno prenatal desfavorable se asocia con un mayor riesgo a desarrollar enfermedades endocrino-metabólicas en la descendencia a través de alteraciones epigenéticas como la metilación del ADN. Análisis de un array de metilación global en placenta, realizados previamente por el grupo, mostraron que la metilación del gen KCNK3 se asociaba positivamente con el incremento de peso gestacional. La expresión de *KCNK3* está involucrada en la formación de adipocitos y el metabolismo del tejido adiposo. Nuestro objetivo fue estudiar la expresión del gen *KCNK3* en placentas de mujeres con normopeso y obesidad gestacional, y su relación con el crecimiento pre y post natal de la descendencia.

Materiales y métodos
Los sujetos de estudio fueron 90 mujeres embarazadas que se incluyeron durante el primer trimestre del embarazo y fueron seguidas hasta el parto. Se recogieron muestras de placenta al nacimiento y datos antropométricos de la descendencia al nacimiento y a los 6 años de edad. Las mujeres embarazadas se clasificaron según el incremento de peso gestacional en normopeso (n=52) y obesidad gestacional (n=39). Se cuantificó la expresión del gen *KCNK3* en placenta mediante RT-qPCR.

Resultados
La expresión de *KCNK3* en placenta se correlacionó negativamente con el peso de la madre durante la gestación y el peso de la descendencia al nacimiento (todos p<0.05). En el grupo de embarazadas con obesidad gestacional, la expresión de *KCNK3* se asoció negativamente con variables antropométricas de la descendencia a los 6 años de edad: peso-SDS (r=-0.562, p=0.003), IMC-SDS (r=-0.552, p=0.004) y perímetro de la cintura (r=-0.492, p=0.015). Estas asociaciones se mantuvieron significativas en el análisis multivariante ajustándolas por variables de confusión de la madre y de la descendencia: peso-SDS (β=-0.574, p=0.005, R^2=0.224), IMC-SDS (β=-0.585, p=0.004, R^2=0.247) y perímetro de la cintura (β=-0.516, p=0.016, R^2=0.195). En el grupo de embarazadas con normopeso, la expresión de *KCNK3* no se asoció significativamente con ninguna de las variables estudiadas.

Conclusiones
En mujeres embarazadas, una menor expresión placentaria de *KCNK3* se asocia con la obesidad gestacional y con el crecimiento pre y postnatal de la descendencia. Estos resultados sugieren que la obesidad gestacional provoca cambios en la expresión de *KCNK3* y puede aumentar el riesgo de obesidad en la descendencia. Dichos cambios pueden estar regulados mediante mecanismos epigenéticos de metilación del ADN.

O2/d2d3-020 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
VITAMINA D LIBRE EN DIABETES TIPO 1, APORTA ALGUN BENEFICIO?

Valls Llussà, A.[(1)], López Molina, M.[(1)], Murillo Vallés, M.[(1)], Jiménez Añón, L.[(1)], García Martín, M.A.[(1)], Bel Comós, J.[(1)].

[(1)] Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción
La insuficiencia de vitamina D, medida por los niveles de 25(OH)D, es un problema global. La determinación de 25(OH)D incluye la fracción libre y la ligada a proteínas, que en un 90% se encuentra unida a la proteína de transporte de vitamina D (VDBP). Existen varias situaciones clínicas en las que la VDBP se puede alterar, esto hace plantear si sería un mejor marcador de suficiencia de vitamina D la fracción libre. Por otro lado, diversos estudios han relacionado niveles bajos de 25(OH)D con la diabetes tipo 1 (DM1) pero faltan estudios que valoren la fracción libre y la VDBP1 para poder encontrar la mejor forma de medir el estatus de vitamina D en éstos.

Objetivos
Evaluar las concentraciones de 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D libre (f-25(OH)D) y VDBP en un grupo de pacientes con DM1 y compararlos con un grupo control.

Material y métodos
Se estudian pacientes visitados en el Servicio de Pediatría entre 3 y 18 años reclutados de manera consecutiva a los que se les realiza analítica en los meses de diciembre-enero. Se analiza 25(OH)D, f-25(OH)D, VDBP, PTH, fosfatasa alcalina, calcio y fosfato. El análisis estadístico se realiza mediante SPSS. Se define insuficiencia de vitamina D valores de 25(OH)D <20ng/mL o f-25(OH)D <9.8pmol/L2 y deficiencia 25(OH)D <12ng/mL.

Resultados
Se analizaron los datos de 102 pacientes, 36 con DM1 (55,5% mujeres) y 66 controles sanos (54,5% mujeres) con edades medias de 10,2±3,0 y 9,0±4,1 años respectivamente. No se hallaron diferencias significativas en sexo, edad, etnia, ni SDS-IMC entre los dos grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de 25(OH) D que fueron menores en DM1 comparados con los controles (19±6.12ng/mL vs 22.84±6.88ng/mL, p=0,007) así como la VDBP (433,9±290,8 mg/L vs 515,7±101,6 mg/L p=0,046) y el fosfato (1,42±0,2 mmol/L vs 1,55±0,16 mmol/L p=0,001). Los niveles de fosfatasa alcalina fueron más elevados en DM1 (322±75 U/L vs 272±100 U/L p=0,011). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la f-25(OH)D, en la PTH ni en el calcio. Según la determinación de 25(OH)D, el 50% (18 pacientes) de los pacientes con DM1 presenta insuficiencia de vitamina D (5 con déficit) frente a un 33% del grupo control (ningún caso con déficit). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p0,006). Según la determinación de f-25(OH)D, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (36,1% en DM1 vs 25,8% en el grupo control son insuficientes).

Conclusiones
Los pacientes con DM1 tienen una concentración de 25(OH)D y de VDBP más baja comparada con los controles aunque no hay diferencias en la concentración de f-25(OH)D. Esto sugiere que en estos pacientes la determinación de f-25(OH) podría ser mejor marcador de suficiencia de vitamina D.

	DM1	Controles	
Edad (años)	10,23±3,0	8,9±4,15	NS
SDS-IMC	0,12±0,93	-0,05±0,97	NS
Etnia caucàsica	80,60%	89,4%	NS
25(OH)D Total (ng/mL)	19±6,12	22,84±6,88	P=0,007
Calcio (mg/dL)	9,79±0,78	9,87±0,35	NS
Fosfato (mg/dL)	4,44±0,63	4,87±0,52	p=0,001
Fosfatasa Alcalina (U/L)	322,3±75,1	272,2±100,1	p=0,011
PTH(pg/mL)	43,3±21,7	45,9±16,8	NS
f-25(OH)D (pmol/L)	10,58±3,45	12,2±4,6	NS
VDBP (mg/L)	473,9±290,9	515,7±101,6	P=0,046

1.Jorde, R. The Role of Vitamin D Binding Protein, Total and Free 25-Hydroxyvitamin D in Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 19;10:79.
2.Lopez-Molina M, Santillan C, Murillo M, Valls A, Bosch L, Bel J, Granada ML. Measured free 25-hydroxyvitamin D in healthy children and relationship to total 25-hydroxyvitamin D, calculated free 25-hydroxyvitamin D and vitamin D binding protein. Clin Biochem. 2018 Nov;61:23-27

O2/d2d3-021 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*

ALTERACIONES GERMINALES EN GNAS: SÍNDROME NEFROGÉNICO DE ANTIDIURESIS INAPROPIADA CON/SIN PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Carcavilla, A.[1], Pereda, A.[2], Clemente, M.[3], Mantovani, G.[4], Ovejero, T.[1], Valenzuela Palafol, I.[3], Fernández Álvarez, P.[5], González Casado, I.[1], Pérez De Nanclares, G.[2].

[1] Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. [2] Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba - Hospital Universitario Araba., Vitoria. [3] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona. [4] Italia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán. [5] Hospital Universitari Vall d´Hebrón., Madrid.

Introducción

La subunidad alfa de la proteína G (Gas), codificada por GNAS, está ligada a múltiples receptores hormonales. Las variantes heterocigotas inactivantes de GNAS causan resistencia hormonal (como en el pseudohipoparatiroidismo 1A), mientras que las variantes somáticas de ganancia de función causan activación del receptor (como en el síndrome de McCune-Albright, SMA). No se han descrito casos de SMA debidos a variantes activadoras germinales, por lo que se postula que estas alteraciones serían incompatibles con la vida. El síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (SNADI) se caracteriza por la presencia de hiponatremia debida a un fallo en la excreción de agua libre y niveles bajos o indetectables de hormona antidiurética (ADH) en plasma. Hasta la fecha se ha asociado a alteraciones de ganancia de función en el gen del receptor de la ADH tipo 2 (AVPR2), lo que representa la imagen en espejo de la diabetes insípida nefrogénica. Este síndrome se ha descrito recientemente asociado a variantes germinales con ganancia de función en GNAS. Cabe destacar que, sorprendentemente, se ha observado tanto en pacientes con manifestaciones asociadas a alteraciones inactivantes (pseudohipoparatiroidismo - PHP) como activantes (pubertad precoz periférica -PPP).

Objetivos

Describir los hallazgos clínicos y moleculares de cuatro nuevas familias con SNADI y otras manifestaciones clínicas de disfunción de receptores acoplados a proteína G.

Pacientes y métodos

Se elaboró un formulario de recogida de datos donde se incluían todas las variantes clínicas, analíticas y radiológicas conocidas asociadas tanto a alteraciones activantes como inactivantes de GNAS. Se cumplimentó dicho formulario con los datos de los pacientes y sus familiares. Los 13 exones de GNAS fueron amplificados y posteriormente secuenciados de acuerdo a técnicas habituales.

Resultados

Las características clínicas y moleculares de los pacientes se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y moleculares.

Id	Edad	Sexo	SNADI	PHP	PPP	OHA	Acrosteolisis	Hipotir	Hipogl	IRR	Variante
1	15m	Mujer	+	+	-	+/-	+	-	+	+	p.(Leu199Phe)
2	5m	Mujer	+	+	-	+/-	-	-	-	-	p.(Asn168Lys)
3	12a	Mujer	+	+/-	+	-	-	-	-	+	p.(Ile56Phe)
4	13m	Mujer	+	+	-	+	-	-	+	-	p.(Asn168Lys)

m: meses; a: años; OHA: osteodistrofia hereditaria de Albright; Hipotir: hipotiroidismo; Hipogl: Hipoglucemias; IRR: Infecciones respiratorias recurrentes; +/-: parcial/leve. Las variantes están descritas de acuerdo al tránscrito: Ref.: NM_001077488.4.

La paciente 1 tuvo hipoglucemias desde el periodo neonatal, fue diagnosticada de hiperinsulinismo congénito con buena respuesta a diazóxido oral que pudo ser retirado a los 6 meses de vida. Durante los primeros meses de vida tuvo infecciones respiratorias graves de repetición con un componente de edema pulmonar asociado. Una hermana de la paciente 2, también portadora, presentó diarrea crónica los primeros meses de vida, y otra presentó infecciones respiratorias recurrentes e hipocalcemia falleciendo a los 6 meses de vida de una infección respiratoria sin llegar a realizarse estudio genético. Ninguna de las pacientes presentó displasia fibrosa, manchas café con leche, ni otras manifestaciones propias del SMA, exceptuando una paciente que tuvo una PPP. Las variantes identificadas son novel, siendo 2 de ellas heredadas de la madre y 2 de novo (en una de ellas se ha confirmado que se encuentra en el alelo materno y la otra está pendiente de estudio).

Conclusiones

Presentamos datos clínicos y moleculares de cuatro nuevas familias que presentan de foma concominante SNADI y PHP debido a alteraciones noveles en GNAS. Además, ampliamos el posible espectro de manifestaciones para incluir la hipoglucemia y las infecciones respiratorias recurrentes. Son necesarios estudios funcionales que permitan explicar que estos pacientes presenten tanto manifestaciones secundarias a defecto como a exceso de función de proteína Gsα.

O2/d2d3-022 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*

HIPOPARATIROIDISMO POSTTIROIDECTOMÍA: EXPERIENCIA EN 20 AÑOS EN UN HOSPITAL INFANTIL

García García, E.[1], Gómez Gila, A.L.[1], Navarro Moreno, C.[1], Cabello Laureano, R.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivo

El hipoparatiroidismo (HP) es la complicación más frecuente de la tiroidectomía total. Los factores de riesgo clásicamente descritos son la patología tiroidea maligna (más aun si necesita también disección ganglionar), el tiroides voluminoso o con extensión subesternal, la enfermedad de Graves y la reintervención. Por el contrario, en la tiroidectomía profiláctica de un niño sano en teoría el riesgo sería más bajo (1-3). El objetivo de nuestro estudio es describir la prevalencia de HP en los niños tiroidectomizados menores de 14 años y las variables relacionadas con su aparición.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de los niños tiroidectomizados en un hospital infantil de referencia en los últimos 20 años. El HP se definió por la necesidad de tomar suplementos de calcio y/o de hormona D tras la intervención y se distinguió entre transitorio y permanente si pudieron suspenderse antes de 6 meses o no. Las proporciones se compararon mediante la prueba estadística de Fisher.

Resultados

En los últimos 20 años se han intervenido de tiroidectomía total en nuestro centro 37 niños y adolescentes (24 mujeres) de un rango de edad de 3,67 a 14,00 años. En 25 pacientes la intervención fue profiláctica (eran familiares sanos de MEN 2A o de carcinoma medular familiar) y en los 12 restantes terapéutica (7 carcinomas diferenciados, 2 carcinomas medulares en el contexto de MEN 2B y 3 bocios multinodulares). Tres casos requirieron reintervención. Doce intervenidos presentaron HP, 3 de ellos permanente y 9 transitorio, y no hubo diferencias en la frecuencia de esta complicación entre los grupos de tiroidectomía profiláctica frente a terapéutica. Es llamativo que los tres casos de HP permanente ocurrieron en niños preescolares: en la niña más joven intervenida de carcinoma, con 5 años, y en los dos únicos familiares MEN a los que se les operó antes de los 4 años.

Grupos de pacientes	Frecuencia de HP	id de HP permanente
Intervención Profiláctica Intervención Terapéutica	6 / 25 6 / 12 (p = 0,58)	2 / 25 1 / 12 (p = 0,71)
Edad < 6 años Edad > 6 años	5 / 18 7 / 19 (p = 0,41)	**3 / 18** **0 / 19** (p = 0,10)

Conclusiones

El HP, incluso permanente, puede ocurrir en cualquier niño tiroidectomizado, aunque no tenga ninguno de los factores de riesgo clásicamente descritos en la literatura. La menor edad podría ser un factor de riesgo independiente, tal y como propugnan algunos autores (3), aunque no hayamos obtenido significación estadística en nuestra serie.

Bibliografía

Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: Results from a National Registry. World J Surg. 2018;42:2858-63. Chen Y, Masiakos PT, Gaz RD, Hodin RA, Parangi S, Randolph GW, et al. Pediatric thyroidectomy in a high volume thyroid surgery center: Risk factors for postoperative hypocalcemia. J Pediatr Surg. 2015;50:1316-9. Yu YR, Fallon SC, Carpenter JL, Athanassaki I, Brandt ML, Wesson DE, et al. Perioperative determinants of transient hypocalcemia after pediatric total thyroidectomy. J Pediatr Surg. 2017; 52:684-8.

O2/d2d3-023 *Tiroides*

UTILIDAD DE LA TIROGLOBULINA POST-TIROIDECTOMÍA (BASAL Y/O ESTIMULADA) PARA LA PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES PEDIÁTRICO

Casano Sancho, P.[1], Orozco Martin, M.[2], Vancells Garrido, M.[1], Carrasco Torrents, R.[1], Rovira, C.[1], Muchart López, J.[1].

[1] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat. [2] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es infrecuente en pediatría, sin embargo es el tumor de origen endocrino más frecuente y su incidencia ha aumentado en un 1.15% por año. Ningún sistema de estratificación postquirúrgico ha sido validado para la población pediátrica, por lo que hasta ahora se han extrapolado los sistemas de estadiaje, y por lo tanto el riesgo de recurrencia, de los adultos. A pesar de tener buen pronóstico, presentan una alta prevalencia de afectación ganglionar comparado con los adultos, que conlleva una mayor tasa de persistencia de enfermedad (hasta en un 30% de casos) y/o recaídas (hasta 53%). Tanto la evolución como la respuesta al tratamiento en la edad pediátrica, difieren de la población adulta, por lo que es de interés conocer la evolución de los pacientes pediátricos para poder en el futuro encontrar marcadores que nos permitan individualizar los tratamientos según el riesgo del paciente pediátrico.

Objetivo

El objetivo principal es analizar la relación existente entre la tiroglobulina (Tg) post quirúrgica y la evolución de los niños con CDT. Como objetivos secun-

darios se analizará la relación entre la evolución y otras variables analíticas, clínicas y anatomopatológicas.

Métodos
Desde enero 2008 hasta septiembre 2019, 31 pacientes han sido diagnosticados de cáncer de tiroides en el Hospital de Sant Joan de Déu (HSJD). Se considera que la Respuesta es excelente si tras mínimo 1 año de seguimiento, el paciente presenta niveles de Tiroglobulina (Tg) basal < 0.2 µg/L con ausencia de ganglios sospechosos en las ecografías de control, sin requerir reintervención y/o una nueva ablación con I^{131}. Se estudiaron retrospectivamente los valores de Tg basal pre- intervenición quirúrgica (IQ), Tg basal post-IQ, Tg estimulada post-IQ y Tg basal post-ablación. Las determinaciones de Tg se realizaron utilizando ensayo de inmunoquimioluminiscencia, con un Coeficiente de Variación (CV) intraensayo < 7% y CV interensayo < 10%. Se recogen otros datos clínicos: edad, sexo, antecedentes , tipo tumor, tamaño, afectación ganglionar, metástasis pulmonares, tipo de cirugía, tratamiento/ dosis I^{131}. y analíticos: anticuerpos antiTg/ TPO/ TSH/ T4 Libre.

Resultados
Se diagnositican 28 pacientes con cáncer de tiroides (25 CDT/ 3 Cáncer Medular de tiroides). Se incluyen 21 pacientes con CDT, edad media 12±3.2 (rango 7-18), 15 mujeres, 19 carcinoma papilar o variantes, 2 carcinoma folicular. El tiempo de seguimiento: 38 meses ± 26. Se realiza en todos los pacientes tiroidectomía +/- vaciamiento ganglionar central. Se realiza ablación con I^{131} en 19/21 pacientes. Se clasifican según su evolución: Respuesta excelente a la terapia inicial (10 pacientes) o Respuesta parcial (11 pacientes). Los niveles de Tiroglobulina (Tg) basal postquirúrgica (p = 0.004), Tg estimulada con Thyrogen® postquirúrgica (p = 0.004) y Tg basal post-ablación con I^{131} (p = 0.001), muestran diferencias significativas entre grupos. La Tg prequirúrgica no muestra significación (p = 0.08). La variable que muestra una mayor área bajo la curva, es la Tg post-ablación; para una sensibilidad del 89% y una especificidad del 82%, por encima de un valor umbral de Tg ≥ 0.25 µg/L se consideraría que el paciente tendrá una Respuesta parcial. De las variables secundarias, sólo el número de ganglios afectados muestra significación estadística. (p = 0.033).

Conclusiones
En nuestra serie de pacientes observamos como tanto el valor de Tg basal, como la estimulada postquirúrgicas, y la Tg post-ablación I^{131}, permiten diferenciar a los pacientes que han tenido una respuesta excelente al año de seguimiento a la terapia inicial de aquellos que no. Mediante una estratificación dinámica del riesgo de recurrencia, que tenga en cuenta estas variables, sería posible definir estrategias de seguimiento y de manejo terapéutico del CDT pediátrico tras un seguimiento a largo plazo.

O2/d2d3-024 *Tiroides*
CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE PAAF PARA IDENTIFICAR EL RIESGO DE MALIGNIDAD DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS. CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS CITO-HISTOLÓGICOS

Campos Martorell, A.[(1)], Vega, E.[(2)], Clemente León, M.[(1)], Iglesias, C.[(1)], Coma, A.[(1)], Yeste Fernández, D.[(1)].

[(1)] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona. [(2)] Guatemala, Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Palabras Clave
PAAF, Nodulos Tiroideos, TIRADS, Bethesda.

Introducción
El nódulo tiroideo en pediatría precisa una evaluación completa ya que con más frecuencia que en el adulto puede ser causa de carcinoma tiroideo. La ecografía es la técnica de imagen clave en su estudio conjuntamente con la PAAF para el manejo terapéutico. OBJETIVOS: Evaluar la utilidad y precisión diagnóstica de los criterios ecográficos definidos por el "Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) 2017 en adultos" para establecer la indicación ecográfica de la práctica de PAAF y estratificar el riesgo de malignidad en pacientes pediátricos con nódulos tiroideos.

Pacientes Y Métodos
Analizamos 46 historias clínicas de pacientes con nódulos tiroideos en los últimos 15 años, de los cuales 24 (31 nódulos; edad: 15,2±2.2 años; 18 mujeres) cumplieron los criterios de inclusión: PAAF con clasificación de Bethesda y ecografía con puntuación TIRADS reevaluadas por el departamento de Radiología Pediátrica de forma retrospectiva. A 11 pacientes se les efectuó tiroidectomía y 4 hemitiroidectomía.

Resultados
Se dispone de diagnóstico anatomopatológico en 15 pacientes (6 carcinomas papilares y 9 con lesiones benignas: 4 hiperplasia nodular, 2 adenoma folicular, 1 hiperplasia por tiroiditis autoinmune, 1 hiperplasia hemorrágica y 1 bocio multinodular). La puntuación (p.) media de TIRADS es de 3,6±1.0 y para la clasificación de Bethesda de 2,6±1.5. Distribución de frecuencias TIRADS: p. inferior o igual a 2 (benigno): 9.7%, p. 3 (levemente sospechoso): 22.6%, p. 4 (moderadamente sospechoso): 51.6 % y p. 5 (altamente sospechoso): 16.1%. Distribución de frecuencias para la clasificación de Bethesda:

categoría 1 (no diagnóstico): 19.4%, categoría 2 (benigna): 45.2%, categoría 3 (atipia indeterminada: 16,1%), categoría 4 (neoplasia folicular: 6.5%), categoría 5 (sospechoso de malignidad): 0% y categoría 6 (maligno): 12.9 %. Según criterios TI-RADS, dos pacientes no cumplían criterios para PAAF aunque se efectuó por presentar antecedentes de radioterapia previa y síndrome de Cowden respectivamente. La concordancia ecográfica en los nódulos malignos (p. TIRADS 5 y Bethesda VI) es del 50% (3 de 6 pacientes). La concordancia para nódulos benignos (p. TIRADS 1-4 y Bethesda II) es del 46.7%. En el 26,7% no se encontró concordancia (p. TIRADS 5 con Bethesda II, y p. TIRADS 1-4 con Bethesda VI). No fue evaluable en el 20% por muestra insuficiente o Bethesda indeterminado.

Conclusiones

Los criterios ecográficos representan un método adecuado y reproducible para estimar el nivel de sospecha de malignidad de los nódulos tiroideos pediátricos. La ecografía es una prueba diagnóstica fiable para decidir qué nódulos serán candidatos a PAAF.

O2/d2d3-025 *Metabolismo y Nutrición*

EL TRATAMIENTO CON SENSIBILIZADORES DE INSULINA Y UN ANTI-ANDRÓGENO NORMALIZA LAS CONCENTRACIONES BAJAS DE CXCL14 EN ADOLESCENTES CON SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Garcia Beltran, C.[(1)], Cereijo, R.[(2)], Malpique, R.[(1)], López-Bermejo, A.[(3)], Ibáñez, L.[(1)], Villarroya, F.[(2)].

[(1)] Pediatric Research Institute Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Esplugues de Llobregat. [(2)] Biochemistry and Biomedicine Molecular Department, Biomedicine Institute, University of Barcelona, Barcelona. [(3)] Pediatric Endocrinology Research Group, Girona Institute for Biomedical Research (IDIBGI) and Dr. Josep Trueta Hospital, Girona.

Objetivos

CXCL14 (C-X-C motif chemokine ligand-14) es una quimiocina que regula la homeostasis glucídica, que es secretada por los adipocitos del tejido adiposo marrón (TAM) en respuesta a la termogénesis. El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en adolescentes y se acompaña de exceso de grasa central (hepato-visceral). En adolescentes con SOP, el tratamiento con una combinación a dosis bajas de un anti-andrógeno y anti-mineralocorticoide (espironolactona) y de dos sensibilizadores de insulina (pioglitazona/ metformina) (SPIOMET) normaliza más el fenotipo de SOP que el tratamiento con anticonceptivos orales (ACOs). El tejido adiposo podría estar involucrado en las alteraciones metabólicas del SOP y podría ser una diana para la acción terapéutica. Los objetivos de este estudio fueron: 1) determinar los niveles circulantes de CXCL14 en adolescentes con SOP y en controles sanas; 2) determinar si el tratamiento con SPIOMET (o ACOs) normaliza los niveles de CXCL14 en adolescentes con SOP; 3) estudiar los efectos por separado de los componentes de SPIOMET sobre la expresión y liberación de CXCL14 en un modelo celular de adipocitos humanos.

Material y métodos

N=52 adolescentes con SOP [edad, 15.6 años, índice de masa corporal (IMC), 24.3 kg/m2] fueron aleatorizadas para recibir ACOs (N=16) o SPIOMET (N=15) durante un año. N=21 adolescentes sanas de la misma edad se utilizaron como controles. Los niveles circulantes de CXCL14 en suero (ELISA), variables clínicas y endocrino-metabólicas, la composición corporal (DXA) y la distribución de la grasa abdominal (subcutánea, visceral, hepática, por RM), se analizaron al inicio y después de un año de tratamiento. Los efectos de pioglitazona, espironolactona y metformina sobre los adipocitos se estudiaron en un modelo celular humano de adipogénesis de TAM (células SGBS). La expresión génica de CXCL14 y de otros genes de adipogénesis se cuantificó mediante PCR a tiempo real. Los niveles de CXCL14 en el medio de cultivo celular se determinaron por ELISA.

Resultados

Las pacientes con SOP presentaron niveles séricos bajos de CXCL14, y esta reducción se correlacionó positivamente con las concentraciones bajas de adiponectina de alto peso molecular. El tratamiento con SPIOMET -pero no los ACOs- normalizó las concentraciones de CXCL14, mejoró significativamente el fenotipo del SOP (incluyendo mayor reducción de grasa hepato-visceral). La pioglitazona indujo la expresión de CXCL14 en cultivos de preadipocitos, en paralelo con la inducción de marcadores de adipogénesis de tejido adiposo marrón, mientras que la espironolactona indujo la expresión y liberación de CXCL14 en cultivos de adipocitos diferenciados.

Conclusiones

El tratamiento con SPIOMET normaliza los niveles de CXCL14 en adolescentes con SOP. Estos resultados se correlacionan con los efectos de la pioglitazona y la espironolactona de inducción de la expresión de CXCL14 y de promoción de un fenotipo de tipo marrón en los adipocitos. CXCL14 podría ser un nuevo marcador de SOP, así como un mediador potencial de los efectos beneficiosos del tratamiento con SPIOMET.

O2/d2d3-026 *Gónadas - Pubertad*

INFLUENCIA DEL ACEITE DEL ÁRBOL DE TÉ EN EL DESARROLLO DE LA TELARQUIA PRECOZ Y PUBERTAD PRECOZ EN NIÑAS

Pérez Gómez, L.[1], Gutierrez Buendía, D.[1], Llorente Pelayo, S.[1], Naranjo González, C.[1], Bertholt Zúber, M.L.[1], Freijo Martín, M.C.[1].

[1] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción

Desde hace años se considera que el aceite de árbol de té puede actuar como disruptor endocrino, desaconsejando incluso su uso desde muchas consultas de endocrinología pediátrica. En 2007, se publicó en el New England Journal Medical una serie de casos que lo relacionan con ginecomastia en varones prepuberales, pero son escasos los estudios que analicen su frecuencia de uso y su posible relación con la pubertad y el desarrollo mamario en mujeres.

Objetivos

Conocer la influencia del uso del aceite del árbol de té en el desarrollo de la telarquia precoz y pubertad precoz en niñas.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron las historias clínicas de todas las pacientes que tuvieron seguimiento en la unidad de endocrinología infantil de un hospital terciario entre los años 2016-2019 en relación a la aparición del botón mamario antes de los 8.0 años de edad (grupo casos). Se evaluaron los niveles hormonales de la primera consulta, el adelanto de la edad ósea, las características de las ecografías pélvicas, los parámetros antropométricos, el tiempo y duración del tratamiento con triptorelina y la edad de la menarquia. Para conocer el uso del árbol de té por parte de las pacientes se realizó una encuesta telefónica de preguntas cerradas a los progenitores de las mismas. Para estimar la frecuencia de uso en población general (grupo control), se realizó una encuesta analítica transversal de preguntas cerradas por vía telemática a los padres de los niños de un colegio de primaria y secundaria de la misma región. A fin de tener una muestra control lo más similar a la muestra de casos, se excluyeron los varones y los menores de 5 años. Se descartaron aquellos casos que hubiesen sido valorados en una unidad de endocrinología infantil. Todos los datos obtenidos fueron posteriormente evaluados por el programa de análisis estadístico SPSS.

Resultados

La frecuencia del uso del árbol de té en nuestra muestra de casos fue del 70.1% (38.6% sólo en caso de epidemia de Pediculus humanus capitis, 4.3% 2-3 veces al mes, 4.3% 1-2 veces a la semana, 22.9% diario) (n=70); en el grupo control, fue de 64% (47.7% sólo en caso de epidemia de Pediculus humanus capitis, 3.8% 2- 3 veces al mes, 9.0% 1- 2 veces a la semana, 3.8% diario) (n=78) (p=0.013). Dentro del grupo de casos, no se observaron diferencias significativas entre las pacientes que utilizaron aceite de árbol de té y las que no, en relación al percentil de velocidad de crecimiento, el adelanto de la edad ósea, los cambios puberales observados en las ecografías pélvicas, los niveles de sanguíneos basales de estrógeno, LH y FSH, ni el porcentaje de test con análogos de GnRH positivos. Si distinguimos entre las pacientes que lo utilizaron de forma frecuente (diaria, semanal y mensual) frente a los que no (esporádica en relación a epidemia de Pediculus humanus capitis o nunca), se observa un adelanto de edad de la telarquia a favor del primer grupo (6.70 años, frente a 7.15 años respectivamente) (p=0.037).

Conclusiones

En nuestro estudio, las niñas que consultaron en relación a la pubertad presentaban, de forma significativa, un uso más frecuente del aceite de árbol de té, especialmente de forma diaria. Un uso frecuente del mismo podría producir un adelanto de la edad de la telarquia. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en relación a niveles hormonales, valores antropométricos o pruebas de imagen. Estudios posteriores, con muestras más amplias deberían ser realizados.

Bibliografía

Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils.Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA , N Engl J Med. 2007;356(5):479. (PMID17267908)

O2/d2d3-027 *ADS*

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE 46,XX: EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR MEDIANTE LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Benito Sanz, S[1], Mora Palma, C.[2], Guerrero Fernández, J.[3], Carcavilla Urqui, A.[3], Del Pozo, Á.[4], Seidel, V.A.[5], Barreda, A.C.[6], Sentchordi, L.[7], Garcia-Miñaur, S.[4], Fernández Cancio, M.[8], González Casado, I.[6].

[1] Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz (HULP). Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente (UMDSD). Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBER) de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. , Madrid. [2] Servicio de Endocrinología Pediátrica. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente (UMDSD). Hospital Universitario

La Paz (HULP)., Madrid. [3] Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente (UMDSD). Hospital Universitario La Paz (HULP)., Madrid. [4] Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz (HULP). Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBER) de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII., Madrid. [5] Servicio de Genética, Pediatría. Hospital Universitario Gregorio Marañón., Madrid. [6] Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz (HULP)., Madrid. [7] Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor., Madrid. [8] Laboratorio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d´Hebron. Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBER) de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII., Barcelona.

Introducción

El Desarrollo Sexual Diferente (DSD) engloba un amplio espectro de patologías originadas por alguna anomalía en las diferentes etapas del desarrollo embrionario/fetal imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético, gonadal y/o del sexo genital interno/externo. Se clasifican según su cariotipo en DSD 46,XY (representa el 75% del total de casos con DSD), DSD 46,XX (representan entre el 10-15%, de los cuales el 90-95% presentan hiperplasia suprarrenal congénita, CAH) y DSD por alteración en el número de cromosomas sexuales. Hasta el momento se han identificado ~74 genes asociados al DSD.

Objetivo

Identificar el defecto molecular en una cohorte de pacientes con DSD 46,XX mediante tecnologías de secuenciación masiva.

Pacientes/Métodos

La cohorte a estudio consta de 10 de pacientes con DSD 46,XX, la cual no incluye pacientes con CAH. Se realiza secuenciación masiva mediante un panel dirigido de diseño propio (DSDSeqv1.0/v2.0 que incluyen 111 y 138 genes respectivamente, y 3 regiones reguladoras) en la plataforma NextSeq. Se realiza secuenciación masiva del exoma completo ("Whole Exome Sequencing" WES) en 4 casos (índice y padres). El análisis de patogenicidad mediante herramientas bioinformáticas (Alamut, CADD,…) y frecuencias alélicas con gnomAD. La confirmación de las variantes observadas mediante secuenciación Sanger. La clasificación de las variantes se realiza siguiendo las recomendaciones del ACGM (The American College of Medical Genetics and Genomics).

Resultados

Se ha establecido el diagnóstico molecular en dos de los 10 casos con DSD 46, XX, uno por panel DSDSeqv2.0 y otro por WES. En cuatro de los casos se han identificado variantes de significado incierto (VUS) en genes conocidos o candidatos. Se clasifica la cohorte según el aspecto de los genitales externos al nacimiento como femenino (n=6), ambiguo (n=3) o masculino (n=1). Identificamos la causa en el único caso DSD 46,XX con fenotipo masculino, en el gen NR2F2, un gen recientemente relacionado con desarrollo testicular y anomalía cardiaca en DSD. Y una variante nueva en el gen WNT4 en una paciente DSD 46,XX con fenotipo femenino y diagnóstico clínico de síndrome de Rokitanski. Conclusiones: Identificamos la causa de su fenotipo en el 20% de los casos con DSD 46,XX mediante técnicas de secuenciación masiva. En el 40% observamos variantes que consideramos provisionalmente como VUS, pero que pueden ser la causa del DSD en nuestros pacientes; por ello será necesario realizar estudios funcionales para determinar su patogenicidad e implicación en el fenotipo. La variante identificada en NR2F2 en el caso con fenotipo masculino, es la tercera descrita hasta la fecha asociada con un fenotipo DSD 46,XX y anomalía cardiaca. En los casos DSD 46,XX con fenotipo ambiguo/masculino y alteración cardiaca debe considerarse alteraciones en este gen como posible causa. Las técnicas de secuenciación masiva mediante panel dirigido o WES aumentan la tasa diagnóstica en los casos con DSD 46,XX. Aún con ello, no observamos variantes en el 40% de los DSD 46,XX esto podría deberse a alteraciones en regiones no codificantes, a un posible mosaicismo genético, a la participación de otros tipos de herencia (oligogénica) o a factores exógenos (medioambientales, prematuridad…).

O2/d2d3-028 *Gónadas - Pubertad*

MENORES EN SITUACIÓN DE TRANSEXUALIDAD: ¿EXISTEN DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO?

Rica Echevarria, I.[1], Grau Bolado, G.[2], Diaz Fernández, P.[3], Vela Desojo, A.[1], Rodríguez Estévez, A.[2], Guadilla Fernández, M.L.[4].

[1] Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. CIBERER., Barakaldo. [2] Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo. [3] Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. [4] Psiquiatría Infantil. Hospital Universitario de Cruces., Barakaldo.

En la última década se está produciendo un incremento en el número de menores que consultan solicitando asistencia sanitaria por estar en situación de transexualidad o tener disforia de género. En algunas poblaciones se ha objetivado que este incremento se debe preferentemente al aumento de varones transexuales, y no disponemos de estudios que hayan valorado esta situación en nuestro medio. Por otra parte, existe una razonable incertidumbre de la evolución a largo plazo de la densidad mineral ósea (DMO) de estos menores, tras la

terapia que actualmente está recomendada utilizar [análogos de GnRH y tratamiento hormonal cruzado (1,2)].

Objetivo
Comparar si existen diferencias entre sexos, en el comportamiento demográfico y en la situación clínica de los menores que han sido atendidos en la Unidad de Identidad de Género (UIG) de nuestra comunidad. Valorar su densitometría y la analítica del metabolismo fosfocálcico previa al inicio de las terapias.

Pacientes y metodología
Estudio retrospectivo/descriptivo de menores atendidos desde 2013 en la UIG, con una edad en la 1º consulta inferior a 16 años. Las variables estudiadas han sido: año de consulta, edad en consulta, edad de transición, sexo, datos antropométricos (peso y talla calculadas en Z-Score o SDS para edad y sexo asignado, según tablas de población de referencia), DMO (Densitómetro LUNAR, GE HealthCare; medición de g/cm2, en L1L4 y cuerpo total, calculada en Z-Score o SDS, para edad y sexo asignado) y determinación de niveles de vitamina D, Ca, P, Mg y PTH. Hemos comparado estas variables entre subgrupos en función del sexo. Análisis estadístico con programa SPSS V 23 (Test U-MannWhitney para variables cuantitativas y Chi-Cuadrado para cualitativas, y correlación de Pearson).

Resultados
Hemos atendido a 103 menores (52,8% sexo asignado femenino), con edad media de 11,9±3 años (rango 4-15,4) y distribución puberal: 28,3% prepuberales y 51,9% Tanner IV-V. La frecuencia de asistencia a lo largo del tiempo es: "años 2013-2017": 22,3% de los pacientes, "año 2018": 36,9% y "año 2019": 40,8%. El 85,4% de los menores en diciembre de 2019 estaban en situación de transexualidad (n= 88). Menores transexuales (n=88): La proporción de varones transexuales es discretamente superior a la de mujeres sin que haya habido cambios a lo largo del tiempo (años 2013-2017:56,5%, 2018:54,3% y 2019:56,6%). En la tabla se muestran la comparación de resultados en función del sexo:

	Mujeres transexuales (n=40)	Varones transexuales (n=48)	p
Edad consulta (años)	10,8±3,5	12,7±2,4	0,012
Edad transición (años)	9,8±3,3	12,3±2,2	0,006
Peso-SDS	-0,3±1,1	0,5±1,4	0,015
Talla-SDS	-0,1±1,8	0,01±1,1	ns
DMO (L1L4 –SDS)	-0,5±1,2	0,4±1,1	0,024
DMO (cuerpo –SDS)	-0,1±1,2	0,6±1,0	0,03
Vitamina D (ng/ml)	21,5±8,1	20,1±8,5	ns

Test U-Mann-Whitney

El 52,8 % de los menores tuvieron niveles de Vitamina D inferiores a 20 ng/ml. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Vitamina D y la DMO-SDS en L1L4 (r= -0,41; p = 0,003). Las determinaciones de Ca, P, Mg y PTH fueron normales. CONCLUSIONES: La asistencia a menores en la UIG se está incrementando progresivamente sin que exista un aumento del subgrupo de varones transexuales. Las chicas transexuales consultan y hacen la transición social antes que los chicos, además tienen menor peso y valor de DMO. La mitad de los menores tiene una insuficiencia de vitamina D en relación con los niveles de su DMO.

Comentario
Es sensato optimizar los niveles de vitamina D en este colectivo, antes y durante la terapia endocrinológica, en un intento de salvaguardar su DMO.

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: Endocrine Society. Clinical Practice Guideline. Wylie C. Hembree and cols. JCEM, November 2017. Guía de atención integral a las personas transexuales. Actuaciones recomendadas desde los ámbitos educativo, social y sanitario. http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac. Gobierno Vasco 2016.

O2/d2d3-029 *Hipotálamo-Hipófisis*
COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS DE PACIENTES CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL TRATADOS CON RADIOTERAPIA

Parada Vásquez, T.[(1)], Campos Martorell, A.[(1)], Gros Subías, L.[(1)], Clemente León, M.[(1)], Mogas Viñals, E.[(1)], Yeste Fernández, D.[(1)].

[(1)] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Los tumores del sistema nervioso central son la segunda causa de neoplasia en la edad pediátrica. Las alteraciones endocrinológicas son debido a la enfermedad de base o al tratamiento recibido.

Objetivo
Describir las complicaciones endocrinológicas en pacientes afectos de tumores del sistema nervioso central (SNC) tratados con radioterapia durante el período 2010-2020.

Pacientes y métodos
Estudio descriptivo de 19 pacientes. Se excluyeron los pacientes con tumores localizados en el área hipotálamo-hipofisaria. Se recogieron los antecedentes personales y familiares, la edad al diagnóstico, tipo y localización del tumor, dosis (Gy) y zona de irradiación, tratamiento con quimioterapia alquilante y/o trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) autólogo y las complicaciones endocrinológicas que aparecieron durante el seguimiento. Sexo masculino 63%. Edad media al diagnóstico 7.8±4.7 años. Tiempo medio seguimiento 4.4 ± 2.2 años. Clasificación según tumor: 10 medulo-

blastoma (52.6%), 4 astrocitoma (21.1%), 2 ependimoma (10.5%), 2 tumores pineales (10.5%) y 1 germinoma en zona pineal (5.3%). Trece pacientes (68.4%) recibieron radioterapia craneoespinal y 6 focal (31.6%). Dieciocho pacientes (94.7%) recibieron dosis superior a 40Gy y sólo 1 (5.3%) inferior a 40Gy. Dieciséis (84.2%) pacientes recibieron quimioterapia alquilante y 6(31.6%) TPH autólogo.

Resultados
En 12 pacientes (63%) se encontraron complicaciones endocrinológicas, que se muestran en la tabla 1. Según el número de complicaciones endocrinológicas: 3 pacientes (16%)-todos afectos de meduloblastoma-presentaron más de dos; 9 pacientes (47%)- 1 tumor pineal, 2 astrocitomas y 6 meduloblastomas- presentaron 2 o menos; 7 pacientes (37%) no presentaron complicaciones. Se ha encontrado relación significativa entre la existencia de 2 o más complicaciones endocrinológicas y la radiación craneoespinal (p0.03) y el TPH autólogo (p.0.01). No se ha encontrado relación significativa entre la existencia de 2 o más complicaciones endocrinológicas y la edad al diagnóstico, la dosis de radioterapia recibida y la quimioterapia alquilante.

Conclusiones
Los pacientes afectos de tumores del sistema nervioso central (SNC) tratados con radioterapia presentan un elevado porcentaje de complicaciones endocrinológicas debido al tratamiento recibido. Los pacientes que han recibido radioterapia craneoespinal y TPH autólogo son los que tienen más riesgo de presentar más de dos complicaciones endocrinológicas. Es importante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes irradiados para detectar y tratar las posibles complicaciones endocrinológicas.

Tablas y figuras

Complicaciones endocrinológicas		Porcentaje	Pacientes afectos
Tiroides	Hipotiroidismo central	15.7%	9
	Hipotiroidismo mixto	26.3%	
	Enfermedad de Graves	5.2%	
Obesidad		10.5%	2
Crecimiento (déficit de GH)		31.5%	6
Déficit parcial ACTH		31.5%	6
Desarrollo puberal	Pubertad precoz	5.2%	5
	Hipogonadismo hipergonadotropo	15.7%	
	Hipogonadismo mixto	5.2%	
Alteraciones óseas	Osteopenia	15.7%	5
	Osteoporosis	10.5%	

Tabla 1. Complicaciones endocrinológicas de los pacientes afectos de tumores del sistema nervioso central (SNC) tratados con radioterapia.

Referencia bibliografca: Childhood Cancer Survivors Study (CCSS). Cohorte retrospectiva de 14,000 supervivientes (1970-1986). M. Chueca, S. Berrade, M. Oyarzábal. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014.

O2/d2d3-030 *Ética - Misceláneas*

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SUPERVIVIENTES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Güemes, M.[1], Martin Rivada, Á.[1], Bascuas Arribas, M.[1], Pozo Román, J.[1], Martos-Moreno, G.Á.[1], Argente, J.[1].

[1] Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Objetivo
Describir las alteraciones endocrinológicas encontradas en el seguimiento de pacientes supervivientes de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en un centro terciario.

Material y métodos
Estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes pediátricos supervivientes de TPH, entre los años 2009 y 2018, valorados en el Servicio de Endocrinología. Se analizaron 127 pacientes (51 mujeres y 76 varones). El motivo del TPH fue debido a: patología hematopoyética (31 casos de leucemia linfoblástica, 30 leucemias mieloblásticas, 5 linfomas, 11 anemias, 10 citopenias), tumores sólidos (33 casos, siendo las entidades más numerosas: 9 neuroblastomas, 8 sarcomas de Ewing, 4 meduloblastomas) y 7 entidades raras diversas. Se analizó la presencia de talla baja [Diferencia entre talla y talla diana >1DE], obesidad [IMC>+2DE] e hipogonadismo (investigando esto último únicamente en los 63 pacientes mayores de 13 años en mujeres y de 14 años en varones, en su última valoración).

Resultados
En 76 pacientes (59,8%) se detectó alguna alteración endocrinológica durante su seguimiento; 23 de los cuales (18%), ya la presentaban pre-TPH: 12 tallas bajas (2 con déficit de GH), 3 insuficiencias suprarrenales, 3 hipogonadismos hipergonadotropos, 2 hipotiroidismos centrales, 2 pubertades precoces y 1 micropene. Las endocrinopatías más frecuentes post-TPH fueron: hipogonadismo primario (43 pacientes; 34%), talla baja (34 pacientes, 26,8%), obesidad (9 pacientes, 7%) e hipotiroidismo [8 pacientes, 6,2% (siendo 1 de ellos de etiología central y el resto primarios)]. En la tabla se recogen las alteraciones endocrinológicas halladas en función de la patología y tratamiento empleado.

Conclusiones
Las alteraciones endocrinológicas están presentes en más de la mitad de los pacientes supervivientes tras TPH y afectan, preferentemente, al crecimiento y desarrollo puberal. Resulta difícil establecer el papel etiopatogénico que desempeñan los propios procesos mórbidos y los tratamientos empleados. El empleo sistemático de protocolos de valoración

pre y postrasplante permite la detección y tratamiento precoz de estas alteraciones.

		Leucemias		Anemias	Linfomas	Citopenias	T. sólidos	Otras
		LL	LM					
QT	N (%)	31 (100%)	30 (100%)	0 (0%)	5 (100%)	5 (50%)	32 (97%)	2 (28,5%)
	Edad (años) Mediana (RIQ)	6 (9)	8 (9)	-	13 (5,6)	8 (13,9)	7,5 (6,5)	5,3(-)
RT	N (%)	7 (22%)	1 (3%)	3 (27%)	3 (60%)	0 (0%)	28 (84,8%)	1 (14%)
	Edad (años) Mediana (RIQ)	7 (3)	14	8 (2,25)	6,25 (-)	-	7,7 (5,8)	11 (-)
TPH	Edad (años) Mediana (RIQ)	9,7 (6)	9 (9)	12 (5,2)	14 (7,1)	9 (12,8)	8,5 (6,3)	10,3 (11)
TGD	N (%)	7 (22%)	0 (0)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (15%)	1 (14%)
Alteraciones endocrinológicas	N (%)	22 (71%)	13 (43%)	7 (63,6%)	3 (60%)	7 (70%)	18 (54,5%)	5 (71%)
	Edad de detección (años) Mediana (RIQ)	12,6 (3)	13,0 (2)	9,3 (11,7)	13,0 (-)	7,3 (11,8)	10,2 (7,4)	6,8 (8,7)
	Hipogonadismo 1º* N (% del total de grupo)	15 (48%) 0 central	10 (33%) 1 central	1 (9%) 1 central	3 (60%) 0 central	2 (20%) 0 central	11 (33%) 1 central	1 (14%) 0 central
	Talla baja# N (% del total de grupo)	7 (22,5%)	9 (30%)	5 (45,4%)	1 (20%)	3 (30%)	7 (21,2%)	2 (28,5%)
	Obesidad# N (% del total de grupo)	3 (9,6%)	2 (6,6%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (10%)	2 (6%)	0 (0%)

Leyenda de la tabla. T: Tumores. QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia. RIQ: Rango intercuartílico. *: respecto a los pacientes puberales. #: durante su seguimiento, no necesariamente al alta. LL: leucemia linfoblástica. LM: leucemia mieloblástica. TGD: Terapia gonadal directa (orquiectomía, radioterapia)

El IMC medio en la última valoración fue -0,1±1,1 DE. Del total de pacientes, 32 habían alcanzado su talla adulta, siendo ésta de -1,0 ±1,2 DE.

O2/d2d3-031 *Hipotálamo-Hipófisis*

ENGROSAMIENTO DE TALLO HIPOFISARIO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES:SERIE DE CASOS

Velázquez González, A.[1], Barreda Bonis, A.C.[1], Guerrero Fernández, J.[1], Salamanca Fresno, L.[1], Carcavilla Urqui, A.J.[1], González Casado, I.[1].

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

El engrosamiento del tallo hipofisario (ETH)es un motivo de consulta infrecuente en endocrinología infantil. Su diagnóstico encierra etiologías diversas: inflamatorias, procesos tumorales e idiopáticos. La detección temprana y manejo multidisciplinar en centros con experiencia influirá en el pronóstico.

Objetivo

Revisión de pacientes que con ETH en un Hospital terciario en los últimos 20 años.

Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente los pacientes en seguimiento ETH en un servicio de Endocrinología Infantil de un hospital terciario en el periodo comprendido desde enero de 2000 hasta enero de 2020. Se documentó motivo de primera consulta, edad y sexo del paciente al inicio del seguimiento, momento en el que se objetiva engrosamiento del tallo, déficits hormonales al diagnóstico y evolutivos, latencia diagnóstica en caso de presentar diagnóstico final y tratamientos empleados.

Resultados

Se presentaron 9 casos siendo la mediana de edad en momento de consulta de 10 años y 6 meses (2 años 3 meses-18 años) no encontrándose predominio entre sexos. De ellos, se estableció el diagnóstico en 5 casos, siendo 2 tumores de estirpe germinal, 2 Histiocitosis de Células Langerhans (HCL) y 1 caso de hipofisitis autoinmune. El motivo de consulta más frecuente fue diabetes insípida central (DIC) (5) de los cuales la mayoría (3) presentaban en la RM inicial ETH, mientras que en los otros 2 casos se evidenció en los primeros 6 meses de seguimiento. Así mismo 3 presentaron ausencia de neurohipófisis al comienzo del cuadro y 1 hallazgo de quiste pineal. En cuanto a etiología, dos casos se etiquetaron de HCL mediante biopsia(uno de ellos presentaba antecedente de HCL en supuesta remisión espontánea desde hace 6 años) y un caso tumor germinal productor de BHCG con presencia de pubertad precoz periférica. Actualmente, otros dos pacientes se mantienen sin filiar, uno de ellos con engrosamiento estable durante 9 años y otro con escaso tiempo de evolución, pendiente de pruebas complementarias. El segundo motivo de consulta más frecuente fue la detección de pubertad precoz adelantada (2), objetivándose en ambos casos ETH al diagnóstico que permanece estable en controles posteriores. Ambos pacientes no tienen diagnóstico establecido. Uno de los pacientes ha recibido tratamiento con análogos de GnRH, suspendido en la actualidad. Otro motivo de consulta fue hipocrecimiento (1) objetivándose un déficit de GH. Evolutivamente presenta DIC (al año), añadiendo hipotiroidismo e hipocortisolismo centrales tras 3 años de seguimiento con crecimiento del ETH. Por ello, se interviene para biopsia y diagnostica de germinoma. Ha precisado dos intervenciones neuroquirúrgicas y quimioterapia. Un caso de síndrome poliglandular autoinmune diagnosticado en contexto de adrenalitis autoinmune. Durante el seguimiento ha desarrollado tiroiditis de Hashimoto, hipogonadismo hipergonadotropo con anticuerpos antiovario positivo y un ETH con títulos elevados de anticuerpos antihipófisis que ha permanecido estable.

Conclusiones

Se presenta una casuística de 9 pacientes con ETH, de las cuales en 5 se ha filiado el diagnóstico. La etiología tumoral en 4 de ellos, apareciendo germinoma (2) con una edad media de 11 años en contraste con la HCL (2) con una edad media de 4 años y medio, acorde a lo descrito en la literatura. El motivo principal de derivación fue DIC, presentando el 55% de los casos el ETH en la RM inicial. En los 6 meses siguientes se evidenció ETH en el resto, por lo que es preciso controles con RM seriadas de la DIC "idiopáticas" La presencia de pubertad precoz periférica facilitó el diagnóstico de un caso de tumor germinal. Es preciso el seguimiento estrecho de estos pacientes para vigilar la aparición de nuevos déficits y/o crecimiento del tallo evolutivos, y la necesidad de biopsia diagnóstica.

O2/d2d3-032 *Suprarrenales*

ESTUDIO COLABORATIVO DE CRECIMIENTO DESDE NACIMIENTO A TALLA ADULTA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA CLÁSICA DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

Clemente Leon, M.[(1)], Sandino Martínez, M.T.[(1)], Escribano, A.[(2)], Berrade, S.[(3)], Campos, A.[(1)], Yeste, D.[(1)].

[(1)] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona. [(2)] Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. [(3)] Hospital de Navarra, Pamplona.

Objetivo

Evaluar el crecimiento desde el nacimiento a la talla adulta en pacientes con HSC forma clásica y estudiar su relación con la dosis de glucocorticoides y el control bioquímico.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico longitudinal retrospectivo de pacientes afectos de HSC clásica por déficit de 21-hidroxilasa con nacimiento posterior al 31-12-1980 y que alcanzaron talla final (TF). Participaron tres hospitales de 2º y tercer nivel. Evaluación de parámetros auxológicos, clínicos y analíticos cada 6(±2) meses desde nacimiento a TF. Comparación con patrones MillennialsGrowth2018. Análisis auxológico en diferentes períodos: 0-3 años; 3 años-Inicio del brote de crecimiento puberal (IBCP) y brote de crecimiento puberal (IBCP a TF). Consideramos crecimiento puberal normal si Z-score de TF igual (±0.5DE) al de talla al IBCP.Estadística SPSS 20.0.

Resultados

50 pacientes(37 niñas); 41 pérdida salina y 9 virilizante simple (todas niñas). Estadíos madurativos:muy temprano 12, temprano 10, intermedio 10, tardío 9 y muy tardío 6. No clasificables 3. Todos presentaron pérdida de talla el primer año de vida. Identificamos 3 grupos de pacientes en función del patrón de crecimiento: Crecimiento recuperador hasta el IBCP y puberal normal:TF>-2DE y TF-TMP>-1DE. 16/19 pacientes pérdida salina. Crecimiento prepuberal no recuperador y puberal normal: Z-score talla(IBCP-talla 3 años) < 0.5DE. 11/11 pérdida salina Crecimiento prepuberal acelerado desde los 3 años con crecimiento puberal distorsionado: Z-score(Talla IBCP-talla 3 años)>1 DE. Todos presentaron al IBCP una EO adelantada + 1 año en relación a edad cronológica(EC). 9/14 pérdida salina En los grupos 1 y 2 la EO al IBCP fue igual (± 6 meses) a la EC. Seis pacientes no pudieron clasificarse en ningún grupo. TF:156.5±5.3cm(168.5-139.1) en mujeres y 168.6±7.4cm(185.1-159.0) en hombres; sin diferencias en z-score. No observamos diferencias en z-score(SDS) de talla en ningún tiempo entre pacientes con y sin pérdida salina. Los maduradores muy tempranos presentaron SDS-TF(-1.90±0,60) inferior al de maduradores intermedios(-0,79±0,92) y muy tardíos(-1,16±0,40). Los valores de testosterona y androstendiona fueron superiores en el grupo 3 frente al grupo 1 a los 7 años y al IBCP. No se observó correlación entre la dosis de hidrocortisona y el z-score de talla. Ocho pacientes recibieron dosis de corticoides elevadas(>15mg/m2/día) durante todo su seguimiento y presentaron crecimiento normal. Sin embargo, aquellos pacientes que recibieron dosis >18 mg/m2/día presentaron velocidad de crecimiento significativamente inferior a los 3 años de vida y a los 2 años del IBCP.

Conclusiones

Los pacientes del estudio presentan globalmente una pérdida de talla en el primer año de vida con recuperación parcial hasta el inicio de la pubertad pese a las dosis elevadas de hidrocortisona. No se observaron diferencias en talla final en función de la presencia o no de pérdida salina. La evaluación auxológica es una buena herramienta para la valoración del control de la enfermedad. Nuestros datos muestran una importante heterogeneidad en los patrones de crecimiento observados. Por ello, los datos globales no resultarían representativos para conocer el crecimiento en estos pacientes y se hace necesario un análisis pormenorizado individual.

Tabla 1: Z-score de la talla en diferentes tiempos por grupos y en toda la muestra.

	RN	1 año	3 años	7 años	IBCP	2ºaño brote puberal	T.Final	TF-T parental
GRUPO 1 n=19	0,36±0,79	-1.77±1.0	-0.99±0.94	-0.50±0.98	-0.44±0.98	-0.32±0.90	-0.53±0.75	-0.07±1.02
GRUPO 2 n=11	0,10±0,59	-2.11±1.51	-2.26±0.79*	-1.91±0.70*	-1.81±0.71*	-1.68±0.62*	-1.67±0.42*	-1.04±1.19*
GRUPO 3 n=14	0,23±0,81	-1.90±1.70	-1.43±0.96	-0.25±1.06	0.25±1.06	-0.34±1.35	-2.06±1.01	-1.39±0.85*
TODA LA MUESTRA n=50	0.24±0.77 (-1.46,2.8)	-1.84±1.34 (0.57,-6)	-1.40±1.01 (2.22,-3.45)	-0.65±1.15 (1.92,-3.19)	-0.53±1.20 (1.87,-2.90)	-0.64±1.12 (1,69,-3.89)	-1.31±1.07 (1.11,-4.14)	-0.68±1.19 (2.31,-3.37) n=42
Dosis hidrocortisona (mg/m2/día) n=39		21.1±5.1 (37.7,13.5)	18.1± 4.9 (30.8,7.4)	19,06±3.7 (26.3,10.6)	16.7±4.6 (33,7.6)	15.9±4.3 (25,6.6)		

Media± DE;(máx,min).* p<0.05 con grupo 1

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.609

PÓSTERES. PREMIOS FSEEP

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020 - Congreso virtual

Crecimiento

PP1/d2-033
DIMORFISMO SEXUAL EVOLUTIVO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES SANOS

Durá Travé, T.[1], Berrade Zubiri, S.[1], Chueca Guindulain, M.[1], Andrés Sesma, C.[1], Urretavizcaya Martinez, M.[1], Moreno González, P.[1].

[1] Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Objetivos
El IMC no discrimina la composición proporcional de los distintos compartimentos corporales: masa grasa y masa libre de grasa. El empleo del índice de masa grasa (IMG) no está suficientemente extendido, y apenas existen tablas de referencia pediátricas. El objetivo del presente trabajo consiste elaborar unas tablas de valores estandarizados del IMG y del índice de masa libre de grasa (IMLG) en adolescentes sanos, de ambos sexos.

Material y métodos
Estudio descriptivo transversal en 1040 adolescentes (440 varones/600 mujeres), entre 10,1 y 14,9 años de edad. Se registraron peso, talla y pliegues cutáneos (biceps, triceps, subescapular y suprailíaco), calculándose el IMC, porcentaje de grasa corporal (%MG), IMG e IMLG, así como los percentiles de IMG e IMLG por edad y sexo. La totalidad de participantes eran sanos y el IMC oscilaba entre -1 y +1DE. Los cálculos fueron realizados mediante la fórmula de Slaughter et al., tomando como referencia las tablas de crecimiento de Ferrández et al.

Resultados
En los mujeres se objetivaba un incremento ($p<0,05$) tanto del %MG (10 años: 27,4±5,9 vs. 14 años: 29,3±3,5) como del IMG (10 años: 5,1±1,4 vs. 14 años: 6,5±1,2) y del IMLG (10 años: 13,4±0,8 vs. 14 años: 14,8±0,9); mientras que en los varones se objetivaba un descenso ($p<0,05$) del %MG (10 años: 25,4±5,8 vs. 14 años: 22,4±5,9) y del IMG (10 años: 5,3±1,4 vs. 14 años: 4,3±1,5), junto a un incremento ($p<0,05$) del IMLG (10 años: 13,8±0,7 vs. 14 años: 15,6±0,7). Estos cambios tenían lugar simultáneamente con un incremento ($p<0,05$) del IMC, pero sin cambios significativos entre varones (10 años: 18,7±1,5 vs. 14 años: 20,3±1,7) y mujeres (10 años: 18,6±1,4 vs. 14 años: 20,8±1,9). Se presentan unas tablas percentiladas del IMG e IMLG por edades y sexo.

Conclusiones
Existe un claro dimorfismo sexual en los cambios evolutivos de los compartimentos corporales en adolescentes sanos con un IMC normal para su edad y sexo. Simultáneamente con un incremento significativo del IMC -sin diferencias significativas entre ambos sexos- existía un incremento significativo del IMLG en ambos sexos, aunque significativamente superior en el sexo masculino; así como un descenso significativo del IMG en los varones que contrastaba con un incremento significativo del IMG en el sexo femenino. Se aportan valores estandarizados del IMG y del IMLG en adolescentes sanos por edades y sexo.

Diabetes

PP1/d2-034
CONTROL GLUCÉMICO Y CALIDAD DE VIDA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA, ESTUDIO MULTICENTRICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Alonso Rubio, P.[1], Bahíllo Curieses, M.D.[2], Prieto Matos, P.[3], Bertholt Zuber, M.L.[4], Murillo Va-

llés, M.[5], Prado Carro, A.M.[6], Rodríguez Estévez, A.[7], Huidobro Fernández, B.[8], Chueca Guindulain, M.J.[9], Berrade Zubiri, S.[9], Díez López, I.[10], Grau Bolado, G.[7], Fernández Ramos, M.C.[11], Rica Echevarría, I.[7], Rodríguez Dehli, C.[12], Martín Alonso, M.M.[3], Riaño Galán, I.[13]. [1] Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea. [2] Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. [3] Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. [4] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. [5] Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. [6] Hospital Teresa Herrera, A Coruña. [7] Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. [8] Hospital de Cabueñes, Gijón. [9] Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. [10] Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz. [11] Hospital Universitrario de Basurto, Bilbao. [12] Hospital Universitario San Agustín, Avilés. [13] Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción

Los sistemas de monitorización intersticial de glucosa (MIG) aportan más información acerca del control glucémico que la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Permiten cuantificar el porcentaje de mediciones de la glucosa intersticial en objetivos glucémicos, definido como tiempo en rango (TIR), así como el tiempo transcurrido en hiperglucemia e hipoglucemia. En función del tipo de tratamiento y sensor, los niños y adolescentes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) pueden presentar diferencias en el control glucémico y en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS).

Objetivos

Analizar el control glucémico y la CVRS en función del tratamiento y tipo de dispositivo de MIG, en pacientes pediátricos con DM1 en nuestro medio. Metodología: Se realizó un estudio descriptivo prospectivo mediante recogida de variables de control glucémico y entrega de cuestionarios de CVRS en niños y adolescentes españoles con DM1 entre 8 y 18 años, en seguimiento en Unidades de Diabetes Infantil de 12 hospitales. Los pacientes fueron reclutados mediante muestreo consecutivo hasta un número mínimo de 15- 20 pacientes por centro. Se recogió el valor de la última HbA1c realizada, el TIR (glucosa intersticial entre 70-180 mg/dl), el tiempo en hiperglucemia e hipoglucemia de las últimas dos semanas mediante las plataformas de descarga de distintos sistemas de MIG. Se utilizó el cuestionario DISABKIDS Diabetes, compuesto por 10 preguntas y 2 escalas que reflejan el impacto de la enfermedad y del tratamiento en la CVRS. Cada escala puntúa de 0 a 100, correspondiéndose mayor puntuación con mayor CVRS. Se dividió la muestra en 3 grupos según el tratamiento y tipo de sensor: pacientes con múltiples dosis de insulina (MDI) + monitorización de glucosa flash (MGF), pacientes con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) + MGF y pacientes con ISCI + monitorización continua de glucosa en tiempo real (MCG-TR). Estadística comparativa aplicando el test de ANOVA, programa SPSS v.22. Estudio aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica.

Resultados

De un total de 213 pacientes, se excluyeron 13 casos por carecer de datos completos y 3 pacientes en tratamiento con MDI junto con un dispositivo de MCG-TR por formar un grupo reducido, conformando la muestra final 197 pacientes (51% varones) con una edad media de 12,69 ± 2,38 años.

	MDI + MGF n: 132	ISCI + MGF n: 41	ISCI + MCG-TR n: 24	Nivel de significación
HbA1c (%)	7,12 ± 0,86	6,90 ± 0,59	7,21 ± 0,59	0,21
TIR Tiempo glucemia 70-180 mg/dl (%)	55,76 ± 18,35	58,97 ± 10,52	64,53 ± 14,84	0,05
Hiperglucemia Tiempo glucemia >180 mg/dl (%)	38,86 ± 19,17	33,04 ± 13,14	32,05 ± 15,26	0,07
Tiempo hiperglucemia >250 mg/dl (%)	13,05 ± 13,40	12,01 ± 8,69	7,70 ± 5,43	0,13
Hipoglucemia Tiempo glucemia <70 mg/dl (%)	5,37 ± 4,76	7,99 ± 5,25	3,42 ± 3,07	0,00
Tiempo hipoglucemia <54 mg/dl (%)	1,56 ± 2,40	2,62 ± 2,77	0,73 ± 1,46	0,01
Impacto de la enfermedad (0-100)	60,07 ± 16,21	64,23 ± 15,45	59,38 ± 17,30	0,32
Impacto del tratamiento (0-100)	64,87 ± 25,65	67,07 ± 25,20	68,75 ± 29,26	0,75

Conclusiones

El grupo de pacientes en tratamiento con ISCI + MCG-TR tienen mayor porcentaje de TIR y menor tiempo en hipoglucemia que los pacientes con MDI + MGF y ISCI + MGF. Los 3 grupos tienen valores medios de HbA1c similares y menores de 7,5 %, clásicamente indicativos de buen control, que sin embargo no reflejan las diferencias encontradas en el TIR, mejor indicador actual de buen control metabólico. El impacto de la enfermedad y del tratamiento es similar en los tres grupos.

PP1/d2-035
IMPACTO DE LA INSULINA FASTER ASPART SOBRE EL CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 TRATADOS CON SISTEMA INTEGRADO

González De Buitrago Amigo, J.[1], González García, A.[1], Díaz Fernández, P.[2], Fernández Llamas, M.[1], Tejado Bravo, M.L.[1], De Nicolás Jiménez, J.M.[3], Ferrer Lozano, M.[4].

[1] Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. [2] Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. [3] CS Cáceres Centro, Cáceres. [4] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos

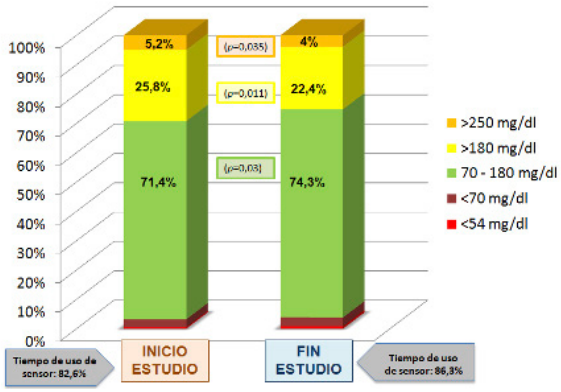
El control de la glucemia postprandial es fundamental

para la consecución de los objetivos metabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). La nueva insulina faster aspart presenta un perfil farmacológico caracterizado por una absorción e inicio de acción mas rápidos y mayor disponibilidad precoz, logrando un menor incremento de la glucosa postprandial. El objetivo principal del estudio fue analizar la eficacia de la faster aspart vs insulina aspart en niños y adolescentes con DM1 en tratamiento con sistema integrado.

Material y método
Estudio analítico, longitudinal y prospectivo, multicéntrico, evaluando el empleo de la insulina faster aspart durante tres meses en pacientes en edad pediátrica con DM1 con sistema integrado MiniMed640G® tratados previamente con insulina aspart. Al inicio y al final del estudio se analizaron para posterior comparación: glucosa media del sensor, porcentaje de tiempo en hipoglucemia (< 70 y < 54 mg/dl), rango (70-180 mg/dl) e hiperglucemia (>180 y > 250 mg/dl), área bajo la curva (AUC) <70 y > 180 mg/dl, glucosa intersticial media pre- y postprandial en comidas principales, necesidades diarias de insulina, porcentaje basal/bous y HbA1c. Se registraron complicaciones agudas y efectos adversos, y se evaluó grado de satisfacción mediante encuesta.

Resultados
Se incluyeron 32 pacientes de 13,49±2,42 años con DM1 de 7,0±3,67 años de evolución. El empleo de faster aspart durante tres meses se asoció a menor porcentaje de tiempo en hiperglucemia> 250 mg/dl (5,2±4,9 vs 4,0±3,6 %; p=0,04) y AUC> 180 mg/dl (10,8±6,5 vs 9,3±6,1; p=0,03), incrementándose el tiempo en rango (71,4±10,0 vs 74,3±9,2; p=0,03) sin aumentar las hipoglucemias (gráfica 1). Las necesidades diarias de insulina, los porcentajes basal/bolo y la HbA1c no se modifican de forma significativa. Faster aspart fue bien tolerada y valorada por los participantes.

Gráfica 1. Porcentaje de tiempo en rango, hiperglucemia e hipoglucemia.



Conclusiones
Faster aspart consigue un mejor control metabólico aumentando el tiempo de glucosa en rango en niños y adolescentes con DM1 en tratamiento con sistema integrado.

Displasias óseas

PP1/d2-036
DISPLASIA EPIFISARIA MULTIPLE: DESCRIPCIÓN CLÍNICA, RADIOLÓGICA Y MOLECULAR DE 21 PACIENTES

Sentchordi Montané, L.[1], Gayarre, J.[2], Modamio, S.[2], Díaz, F.[2], Martos, G.A.[3], Sousa, S.[4], Bahíllo, P.[5], De Murcia, S.[6], Reina, P.[7], Santos, F.[8], Heath, K.E.[2].

[1] Hospital Infanta Leonor, Madrid. [2] Hospital Universitario La Paz, Madrid. [3] Hospital del Niño Jesús, Madrid. [4] Portugal, Centro Hospitalar Coimbra, Coimbra. [5] Hospital Clínico Universitario, Valladolid. [6] Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. [7] Hospital Universitario La Fe, Valencia. [8] Hospital Universitario La Paz, Coimbra.

Introducción
La displasia epifisaria múltiple (DEM) es un trastorno heterogéneo que comprende siete entidades de diferente etiología molecular. Todas ellas son de herencia autosómica dominante excepto las displasias epifisarias múltiples tipo 4 y tipo 7 que tienen herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por afectación epifisaria de grandes articulaciones con inicio y severidad variables; en algunos casos existe también afectación vertebral. Clínicamente cursa con cojera, dolor y rigidez articular progresivas que conducen a artroplastia precoz. Los pacientes pueden presentar talla normal o talla baja leve/moderada y acortamiento de miembros.

Objetivos
Descripción clínica, radiológica y molecular de los pacientes diagnosticados de DEM mediante un panel de secuenciación masiva de genes implicados en displasias esqueléticas.

Material y métodos
Análisis de los probandos mediante un panel de secuenciación masiva (SKELETALSEQ V3-V10). Confirmación por secuenciación Sanger de las variantes encontradas tanto en los probandos como en los familiares disponibles. Revisión retrospectiva de las historias clínicas y las radiografías.

Resultados
Se han encontrado 21 pacientes con diagnóstico de DEM y confirmación molecular. De ellos 52% son hombres y 48% mujeres con edades comprendidas entre 2 y 50 años. La población pediátrica de la

muestra supone el 76% (edad media 8.7 años; rango 2-15 años) y la de adultos el 24% restante (edad media 40.6 años, rango 33-50 años). En la cohorte pediátrica el 50% presentaba talla baja siendo la talla media encontrada -1.5 DE (rango -3/0.6). En la cohorte de pacientes adultos estudiados sólo un paciente presenta talla baja. Los síntomas más comunes de presentación fueron dolor y trastorno de la marcha. Las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron caderas y rodillas. Además cinco pacientes presentaron anomalías en falanges o metacarpianos y dos pacientes presentaron afectación vertebral. Respecto al estudio molecular el gen detectado con mayor frecuencia fue SLC26A2 (n=9, 42%) seguido de COMP y MATN3 (n=5, 23% respectivamente). Se encontraron un paciente con variante en heterocigosis en COL9A3 y otro con una variante en heterocigosis en COL9A2. De ellas 19 (90%) fueron clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas (66% y 23%, respectivamente) y 2 como variantes de significado incierto (VUS).

Conclusiones
La talla baja unida al trastorno de la marcha y el dolor articular en la edad pediátrica debe ponernos en alerta ante una posible displasia epifisaria múltiple. La detección de un elevado porcentaje de variantes patogénicas y probablemente patogénicas refleja la utilidad del panel de displasias esqueléticas en el diagnóstico de la displasia epifisaria múltiple. La displasia epifisaria múltiple tipo 4 secundaria a variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en SLC26A2 es la más frecuente en nuestra cohorte. Se trata de un hallazgo no habitual según lo reportado previamente en la literatura. La displasias epifisarias múltiples tipo 1 (COMP) y tipo 5 (MATN3) ocupan el segundo lugar en frecuencia. No hemos encontrado ningún paciente con variantes en COL9A1 y CANT1.

Gónadas - Pubertad

PP1/d2-037
TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA INTRAMUSCULAR VS SUBCUTÁNEA EN ADOLESCENTES TRANSEXUALES FTM

Velázquez González, A.[1], Mora Palma, C.[1], Guerrero Fernández, J.[1], Ovejero García, T.[1], Saez Gallego, B.[1], González Casado, I.[1].

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción
La terapia hormonal cruzada en varones adolescentes transexuales FtM con sales de testosterona (Enantato o Cipionato) sigue un protocolo de inducción similar al de los pacientes con hipogonadismo que incluye la vía intramuscular (IM) y un aumento progresivo de las dosis durante 2-3 años. Desde la última actualización de la WPATH (World Professional Association for Transgender Health) en el año 2011 (7ª versión) se están aplicado variantes de dicho protocolo que incorporan la vía subcutánea (SC), dosis más elevadas y una reducción del tiempo de inducción. Nuestra unidad de identidad de género de niños y adolescentes emplea un protocolo similar donde predomina el uso de la vía subcutánea.

Objetivo
Comparar la evolución de las características físicas y analíticas de pacientes varones transexuales en edad pediátrica en tratamiento con testosterona administrada por vía IM y SC.

Material y métodos
Se describen 85 pacientes varones transexuales (rango edad: 9.3-20 años) seguidos en el servicio de Endocrinología de un hospital de tercer nivel en los últimos 4 años y 9 meses: 70 pacientes (82.3% de la cohorte) realizan tratamiento; de estos, el 26% (n=18) reciben bloqueo puberal únicamente y el 74% (n=52) terapia hormonal cruzada (THC) con testosterona +/- bloqueo puberal. De los que reciben testosterona, el 71.1% (n=37) los hacen por vía subcutánea y el 28.9% (n=15) por vía intramuscular.

Resultados
En nuestra cohorte, la edad de inicio del tratamiento con testosterona ha sido a una mediana de edad de 15.5 años (rango 13-17 años). Durante el seguimiento un caso abandona el tratamiento por decisión familiar, dos pacientes modifican la vía IM por SC y tres pacientes la vía SC por la IM. Se registra, mediante la entrevista clínica, la presencia de alteración del comportamiento, modificaciones en el patrón del sueño y aumento del estado anímico. Este tipo de alteraciones subjetivas aparecen en un 48% del total de la cohorte (n=25) durante todo el seguimiento, no existiendo diferencias significativas entre ambas vías de administración salvo un incremento del estado anímico que es mayor en los que usan la vía IM frente a la SC. En relación a los cambios físicos durante el tratamiento se registra el aumento del vello corporal y facial mediante escalas, valorándose cada 3 meses. Se observa que estos cambios se inician en el tercer mes con un efecto máximo a partir del segundo año, siendo más llamativos y precoces con la vía SC. Se realizan controles analíticos (cada 3 meses) desde el inicio hasta el segundo año de tratamiento. Se observa, a partir del tercer mes con efecto máximo al año, (1) un incremento del hematocrito en un 92% de los chicos trans que utilizan la vía SC frente al 100% de los que usa la IM, (2) aumento del LDLc en un 33% de los que usan la vía SC y un 25% vía IM, y (3) disminución del HDLc en el 33% de los utilizan la vía SC frente al 37% que reciben el tratamiento vía IM

Conclusiones
El tratamiento médico con testosterona en sujetos transexuales implica cambios antropométricos, físicos, emocionales y metabólicos cuya intensidad puede variar en función de la vía administrada. La alternativa subcutánea parece ser segura, pese a estar fuera de ficha técnica, y tiene la ventaja fundamental de lograr niveles más estables de testosterona libre en sangre que se traducen, en muchos casos, en una reducción de los efectos secundarios más frecuentes. Pese a estos resultados preliminares, son necesarios estudios prospectivos bien estandarizados que analicen las posibles similitudes y diferencias así como las ventajas e inconvenientes del tratamiento con testosterona en adolescentes transexuales según su vía de administración (IM o SC).

ADS

PP1/d2-038
ESTUDIO DE HIPOSPADIAS COMO ANOMALÍA DE LA DIFRENCIACIÓN SEXUAL

De Mingo Alemany, M.C.[(1)], Fernández Montesinos, A.[(1)], Herrero Garcia, A.[(1)], León Cariñena, S.[(1)], Moreno Macián, F.[(1)].

[(1)] Hospital universitario y politécnico La Fe, Valencia.

Objetivos
Se debe sospechar una anomalía de la diferenciación sexual en cualquier paciente con hipospadias grave (balánico proximal, penoescrotal, escrotal o perineal) o que asocie escroto bífido, criptorquidia, micropene, anomalías esqueléticas, renales, cardiacas o dismorfias. El objetivo de este trabajo es revisar en cuántos pacientes con estas características se ha filiado la etiología genética en nuestro centro.

Material y métodos
Estudio de cohortes restrospectivo de tipo descriptivo. Se revisan las historias clínicas de los pacientes con hipospadias remitidos en los últimos 5 años a la consultas de Endocrinología pediátrica desde Urología infantil. Se incluyen pacientes con hipospadias proximal, o cualquier tipo de hipospadias que asocie antecedentes familiares, criptorquidia uni o bilateral, escroto bífido y/o micropene. En todos ellos se ha realizado analítica hormonal, ecografía abdominal y escrotal, cariotipo y panel de genes (AR, NR5A1, SRD5A2, MAMLD1, SRY, GATA4, HSD17B3, NR0B1).Las variables categóricas se describen con %, las continuas normales con media y DS, las continuas no normales con mediana y cuartiles.

Resultados
Se incluyen 79 pacientes. Entre sus antecedentes destaca que un 29.1% fueron prematuros, un 29.1% pequeños para la edad gestacional, un 12.7% fruto de embarazo gemelar, un 12.7% fruto de fecundación in vitro, y un 19% tenían antecedentes familiares de hipospadias. El 62% tenía un hipospadias proximal, el 17.7% medio y el 20.3% distal. Un 22.8% asociaba criptorquidia, un 13.9% micropene, y un 12.8% escroto bífido. En cuanto a los resultados analíticos la mediana de FSH es 0.75 UI/l (P25 0.40, P75 1.30), la mediana de LH 0.10 UI/l (P25 0.10, P75 0.87), testosterona mediana 0.03 ng/dl (P25 0.025, P75 0.27), AMH mediana 552 pmol/L (P25 167, P75 904). En todos los pacientes el cariotipo es 46XY. Tras realizar panel de genes se detecta mutación en AR en 1 paciente, MAMLD1 en 4, NR5A1 en 2 y GATA4 en 3. Las características de los pacientes con estas alteraciones se describen en la tabla.

Conclusiones
Tras realizar estudios complementarias solo logramos filiar la etiología en el 12.6% de nuestros pacientes. La mayoría de hipospadias son de causa desconocida, probablemente existe una etiología multifactorial (genética y ambiente). Creemos relevante el estudio genético realizado en nuestros pacientes para detectar qué pacientes podrían tener además riesgo tumoral, otras malformaciones asociadas y/o necesidad de tratamiento hormonal en el futuro.

Caso	Mutación	Hipospadias	Anomalías asociadas	Antecedentes	Analítica
1	c.1743G>T AR	proximal	criptorquidia	_	11 años. FSH/LH 53.6/39.6, T 4.290, AMH 65.1
2	c.822C>T GATA4	proximal	CIV	RNPT(33 sem)	10 años. FSH/LH 0.3/0.6, T 0.03, AMH 569.
3	c.779G>A GATA4	medio	ecocardio normal	_	5 meses FSH/LH 1.3/1.4, T <0.025
4	c.910G>A GATA4	proximal	criptorquidia izquierda, ecocardio normal	RNPT(32 sem), PEG, gemelar, MEN2B	9 años. FSH/LH 0.6/<0.1, T 0.07
5	c.191G>A NR5A1	proximal	-	-	3 años FSH 0.8/0.1, T 0.05, AMH 166.8
6	c.769G>A NR5A1	distal	-	Hermano hipospadias, FIV	6 meses. FSH/LH 0.7/1.1, T 0.45, AMH 1540
7	c.2744A>C MAMLD1	proximal	escroto bifido	_	3 meses. FSH/LH 0.6/2.5, T 0.4
8	c.1731-1739 dup ACAGCAGCA MAMLD1	proximal	-	FIV, PEG	3 meses. FSH/LH 1.8/3.4, T 3.4, AMH 157
9	c.895C>G MAMLD1	proximal	escroto bífido	RNPT (35 sem)	11 años. FSH/LH 1.8/2.6, T 0.275, AMH 653
10	c.1951C>G MAMLD1	proximal	criptorquidia, escroto bífido	_	1 mes. FSH/LH 0.7/<0.1, T

CIV comunicación interventricular, RNPT recién nacido prematuro, FIV fecundación in vitro, PEG pequeño para la edad gestacional. En analítica se expresa la edad en el momento de la determinación, FSH y LH en UI/l, T testosterona en ng/ml, y AMH en pmol/l.

Genética

PP1/d2-039
SÍNDROME 22Q11: ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR

Ovejero García, M.T.[1], Salamanca Fresno, L.[1], Carcavilla Urqui, A.J.[1], Guerrero Fernández, J.[1], García-Miñaúr, S.[1], González Casado, I.[1].

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos
El Síndrome Deleción 22q11 es el más frecuentemente asociado a pérdida de un fragmento cromosómico. Las microdeleciones en el área q11.2 del cromosoma 22 dan lugar a una gran variedad de fenotipos diferentes.

Material y método
Estudio descriptivo que recoge las principales características de todos los pacientes diagnosticados en nuestro centro de deleción 22q11 mediante técnicas moleculares (MLPA y más recientemente arrays-CGH).

Resultados
Se recogen un total de 107 pacientes con el diagnóstico. Para el análisis estadístico se utilizan 79 pacientes de los que se dispone de la totalidad de los datos. Datos endocrinológicos: Talla baja (1DS): 13.9%

	Talla (DS)	IMC (DS)	Hipoparatiroidismo (%)	Hipotiroidismo (%)	Diabetes mellitus (%)
Media	-1.255	-0.12	32.9	11.4	2.5
IC95%	[-1.54, -0.97]	[-0.37, 0.13]	[22.7, 44.4]	[5.3,20.5]	[0.3,8]

Otros datos a destacar son un caso de carcinoma papilar de tiroides, un paciente con hipogonadismo hipogonadotropo, y un caso de pinealoblastoma con afectación endocrinológica secundaria al tratamiento. No hay diferencia por sexos: 50.7% de mujeres y 49.3% de varones. La mediana de la edad de los pacientes a fecha del estudio es de 13,3 años (rango 0,2- 52,8 años). Un 50.6% de cardiopatía se recoge en nuestra muestra, siendo los defectos septales y la CIV entre ellos, los predominantes (35.4%). La hipoplasia del arco aórtico/coartación de aorta representan el 16.4%, y los defectos de la válvula aórtica un 10.1%. Sólo 4 pacientes fueron diagnosticados de Tetralogía de Fallot. Un 25.3% de los pacientes requirieron cirugía. 2 pacientes fallecieron secundariamente a la cardiopatía. En la esfera maxilofacial existe afectación en el 48,7% de los pacientes, destacando la insuficiencia velofaríngea (34.6%) sobre fisura palatina (12.8%). Existe alteración inmunológica en un 47.4%, siendo los fenómenos autoinmunes los más frecuentes (20.5%, destacando el hipotiroidismo y la enfermedad celíaca) seguidos de infecciones de repetición y linfopenia (16.6% ambas), alteración de las subpoblaciones linfocitarias (12.8%), respuesta alterada a vacunas (12.8%), disminución de emigrantes tímicos (10.2%) y respuesta alterada a mitógenos (5.1%). Neurológicamente presentan retraso psicomotor el 36.7% de los pacientes, retraso del lenguaje 22.8%, TDAH 21.5%, TEA 6.3% y microcefalia 3.8%. El trastorno del comportamiento resulta la comorbilidad psiquiátrica más prevalente con un 12.6% por encima de los trastornos de la conducta alimentaria y del estado de ánimo. Un 38.5% de los pacientes presentaban alteraciones musculoesqueléticas con un 14% de escoliosis, 12.8% hiperlaxitud, 10% hipotonía y un 7.7% dolores en miembros inferiores. El mismo porcentaje se aprecia del área ORL, con otitis media de repetición como su principal manifestación. La prevalencia de patología gastrointestinal supone un 26.9% liderada por la dificultad para la succión/deglución (14%) y reflujo gastroesofágico (11.5%). Desde el punto de vista nefrológico un 12.8% presentaban alteraciones (principalmente agenesia renal) y 3 pacientes sufrieron una torsión testicular. Finalizar con un 29.5% de alteraciones oftalmológicas, predominantemente defectos de refracción y un 19.2% de problemas hematológicos (liderando la trombopenia).

Conclusiones
Destaca la menor proporción de cardiopatía en nuestra serie en relación a otras series (50.6% vs. 80%), donde además predominan la Tetralogía de Fallot y la interrupción del arco aórtico. Se postula como la variable pronóstica más importante. Desde el punto de vista endocrinológico se confirma la gran variabilidad en la prevalencia de hipoparatiroidismo (17-60% según la serie), talla baja, y sobrepeso/obesidad entre otros. Debido a la afectación multisistémica, se trata de una patología en la que es esencial un abordaje multidisciplinar. Las distintas alteraciones pueden presentarse en distintos períodos de la vida, por ejemplo, las alteraciones psiquiátricas son más frecuentes durante la adolescencia y etapa adulta, por lo que nuestro estudio está sujeto a revisión futura en este aspecto.

Tiroides

PP1/d2-040
IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN *DICER 1* EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PATOLOGÍA TIROIDEA: BOCIO MULTINODULAR Y/O NÓDULO TIROIDEO

Vernaza, C.[(1)], Rivera, B.[(2)], Marin, S.[(1)], Salvador, H.[(1)], Casano, P.[(1)].

[(1)] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat. [(2)] IDIBELL. Grupo de Cáncer hereditario IDIBELL. Instituto de Investigación Biomédica, Barcelona.

Objetivos

El gen *DICER1* (14q32.13) codifica para la proteína DICER, una ribonucleasa que pertenece a la familia de las ARNasaIII. Su función es generar micro-ARNs, encargados de regular la expresión de genes a nivel post-transcripcional mediante el bloqueo de la codificación de proteínas. La pérdida de regulación de los micro-ARN genera una expresión anormal de genes, provocando una proliferación y división celular sin control que da lugar a la formación de tumores. Mutaciones patológicas germinales en el *DICER1* causan un síndrome de predisposición tumoral, con un patrón de herencia autosómico dominante. Descripción de la forma de presentación, características clínicas, alteraciones genéticas y herencia de pacientes con mutaciones confirmadas del *DICER1*.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes pediátricos identificados con mutación del *DICER1* en la consulta de endocrinología de un hospital de tercer nivel entre los años 2016 y 2020. Se realiza recogida de datos clínicos, analíticos y de imagen, se registra antecedentes familiares de interés y se realiza árbol genealógico con estudio de segregación familiar.

Resultados

Se identificaron 6 pacientes como caso índice (5 familias) y 5 familiares de primer grado con mutación germinal en el *DICER1*. La edad de presentación más frecuente es la puberal (entre 11-15 años), una paciente consulta con 2 años. La afectación por sexo es por igual (3/3). Todos los pacientes consultaron por bocio multinodular no autoinmune y tenían varios familiares de primer grado que también lo presentaban; algunos de ellos intervenidos, sin antecedentes de cáncer papilar de tiroides. Una paciente desarrolla clínica de hirsutismo y amenorrea secundaria, siendo diagnosticada de tumor de ovario de células de Sertoli-Leydig que requiere resección quirúrgica. La paciente de 2 años es intervenida por nódulo tiroideo de 2.5 cm (diagnóstico adenoma folicular); su padre tiene antecedentes de Nefroblastoma y enfisema lobar, intervenidos a temprana edad. Tras confirmación de mutación *DICER1* se realiza TAC pulmonar que detecta quistes pulmonares en seguimiento. Los otros cuatro pacientes eran seguidos por bocios multinodulares, con predominio de nódulos sólidos entre 1-2 cm que requieren estudio con PAAF y seguimiento. Tres de ellos son finalmente intervenidos ante bocio y/o nódulos en crecimiento, siendo la anatomía patológica compatible con bocios multinodulares sin signos de malignidad. Un paciente continúa en control ecográfico. La Tabla 1 muestra las mutaciones patológicas encontradas en los pacientes, así como los familiares de 1er grado afectados a los que se les confirmó la misma mutación.

Caso Índice	Cambio	Familiar Afectado (estudio genético confirmado)	Variation ID in clinvar
1	DICER1 (NM_177438.2): c.2804+1G>A	Madre	NA
2	DICER1 (NM_177438.2): c.1525C>T;p.Arg509*	Padre y hermana	254288
3	DICER1 (NM_177438.2): c.5441C>T;p.Ser1814Leu	Madre	412119
4	DICER1 (NM_177438.2): c.5441C>T;p.Ser1814Leu	Madre	412119
5	DICER1(NM_177438.2): c.4403_4406delCTCT;p.Ser1468Phefs*21	Madre	NA
6	DICER1 (NM_177438.2): c.2530G>T;p.Glu844*	Pendiente resultado	NA

Tabla 1. Mutaciones encontradas en el gen *DICER1* (NM_001271282.2)
*Paciente 3 y 4: primos hermanos seguidos en consultas por bocio multinodular

*Conclusione*s

1- Mutaciones en *DICER1* producen alteraciones post-transcripcionales en diferentes tejidos, alteraciones a nivel de regulación que derivan en diferentes perfiles de expresión, que se traduce en una gran variabilidad clínica como puede observarse en nuestra serie. 2- Todos los pacientes tenían antecedentes familiares de primer grado con bocio multinodular no autoinmue; este antecedente, junto a la presencia de bocio multinodular no autoimune en pacientes pediátricos, hizo sospechar el diagnóstico. 3- Su identificación nos permite un seguimiento adecuado, y puede modificar nuestra conducta terapéutica en pacientes pediátricos con patología tiroidea, así como identificar el riesgo de desarrollar otros tumores. 4- De forma prospectiva nos proponemos ampliar el estudio de mutaciones somáticas en *DICER1* en nuestros pacientes intervenidos de bocio multinodular/nódulos tiroideos.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Sep.608

PÓSTERES

42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020 - Congreso virtual

SP2/d2d3-041 *Crecimiento*

¿CÓMO INFLUYE LA ADHERENCIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO?

De Arriba Muñoz, A.[1], Cancela, V.[2], Alcón, J.J.[3], Beisti, A.[4], Ferrer, M.[1], Labarta, J.I.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2] Hospital Donostia, San Sebastián. [3] Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. [4] Fundación Hospital Calahorra, Calahorra.

Objetivos

Estudiar la repercusión de la pérdida de adherencia en el tratamiento con hormona de crecimiento (r-GH) durante los 2 primeros años de tratamiento. Determinar los principales factores que se asocian a una buena adherencia.

Material y Métodos

Estudio multicéntrico de 3 hospitales, observacional retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento durante al menos 2 años por déficit de hormona de crecimiento (DGH) o Pequeño para la edad gestacional (PEG). Se excluyeron pacientes afectos de síndromes o patología que afectan al crecimiento. Se revisaron datos demográficos (sexo, lugar de residencia, nivel estudios de los padres), diagnóstico (DGH, PEG), características del tratamiento, datos antropométricos (auxología perinatal, familiar y evolutiva durante el año previo al inicio del tratamiento y los 2 años de seguimiento posteriores), parámetros de laboratorio (niveles IGF-1, IGF-BP3, pico máximo de GH tras estímulos) y datos de adherencia al tratamiento (porcentaje de dosis correctamente aplicadas en cada periodo de tiempo). Los pacientes recibieron tratamiento con Saizen®, permitiendo valorar la adherencia al tratamiento mediante la plataforma EasyPod Connect. Además, se ha estudiado la presencia de efectos adversos. Respecto al estudio estadístico, se ha realizado inicialmente un estudio de normalidad para posteriormente aplicar los tests adecuados en función de las variables a analizar. Se ha considerado significación estadística cuando $p \leq 0.05$. Se han realizado modelos multivariantes para construir modelos de predicción de respuesta utilizando como variables dependientes la velocidad de crecimiento (VC) y la ganancia de talla en SDS. El estudio ha sido aprobado por la Comisión Ética y Asistencial de las Comunidades Autónomas participantes. Se ha recogido la firma del consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio.

Resultados

Se han incluido 110 pacientes (51.4% varones y 48.6% mujeres), 69% afectos de DGH y 31% PEG. La edad de inicio de tratamiento fue de 8.49±3.82 años. La adherencia registrada fue del 95.64±5.63% durante el primer año y 93.98±7.61% el segundo. Los pacientes con una mayor adherencia durante el primer año presentan una edad menor (r=-0.25, p=0.008) y una mayor VC al año (medida tanto en cm/año (r=0,33, p=0.01), en SDS (r=0.20, p=0.01) y en ganancia de talla al año en SDS (r=0.26, p= 0.006)). Además, existe una correlación positiva entre el nivel educativo del padre y de la madre y la adherencia el primer año (r=0.031, p=0.006 y r=0.21, p=0.04, respectivamente). La adherencia durante el segundo año es mayor cuando los pacientes son más pequeños (r=-0.287, p=0.00) y se asocia a mayor VC a los 2 años en cm/año (r=0.34, p=0.00). Además, persiste la correlación positiva, vista ya en el primer año, entre el nivel educativo del padre y de la madre con la adherencia el segundo año (r=0.35, p=0.00, r=0.24, p=0.03, respectivamente). En los pacientes afectos de DGH, cada 10% de pérdida de adherencia supone una pérdida de VC de 1.1 cm/año, siendo de 0.6 cm/año para

los pacientes PEG. Según el modelo, la adherencia al tratamiento podría explicar el 33.4% de la respuesta al tratamiento en el DGH, y el 38.8% en PEG.

Conclusiones
La adherencia es un parámetro determinante en la respuesta al tratamiento con r-GH, pudiendo explicar un alto porcentaje de ésta y puede suponer una pérdida de hasta 1.1 cm/año por cada 10% de pérdida de adherencia. La adherencia es mayor cuanto menor es el paciente y mayores son los estudios de los padres.

SP2/d2d3-042 *Crecimiento*
ANOMALÍAS EN EL GEN DEL RECEPTOR DE LA GH: EXPRESIVIDAD FENOTÍPICA Y POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO
Bailen Vergara, A.[1], Espinosa Segui, N.[1], Ruiz, L.[2].

[1] Hospital Vega Baja, San Bartolomé. [2] Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción
El receptor de la hormona de crecimiento (GHR) activa vías de transducción de señales ejercen una acción directa sobre el metabolismo celular, modificando proteínas del citoplasma o activando factores de transcripción. Es bien conocida la producción del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I), que favorece la proliferación celular e inhibición de la apoptosis. El gen GHR está codificado por nueve exones, de los cuales del 3 al 7 codifican el dominio extracelular, cuya función es unirse a la GH. Respecto a este dominio, se han descrito dos isoformas: GHRfl, donde el dominio extracelular está codificado por los exones del 3 al 7, y GHRd3, donde se ha delecionado el exón 3. Estudios sugieren que el polimorfismo GHRd3 podría ser causa de variabilidad de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en pacientes con talla baja.

Evolución del caso clínico
Varón remitido a los 20 meses por retraso ponderoestatural desde el nacimiento. El embarazo fue controlado con diagnóstico de CIR a partir de la semana 20 y parto eutócico a las 38 sg con peso 2300g (-2.1 DE) y talla 46 cm (-2.07 DE). A la exploración física en la primera visita destaca un peso 9 kg (-2.84 DE) y una talla 76.5 cm (-4.34 DE), ratio talla-braza 0.96, talla sentada 43cm y braza 75 cm. Tanner I y resto de exploración sin hallazgos de interés. Se solicita edad ósea correspondiente a 18 meses GP y una analítica donde destaca IGF1 24ng/ml (-3.59 DE) e IGFBP3 (+0.32 DE). Se realiza test de clonidina con respuesta de GH normal y RNM hipotálamo-hipofisaria normal. Por lo que se solicita test de generación de IGF1 con resultado negativo en la generación de la misma. Se solicita estudio genético del Síndrome de Laron y de la resistencia al IGF-I sin identificar variantes de interés. Se amplía el estudio y se solicita genética del polimorfismo de la deleción total del exón 3 del gen GHR en sangre detectando la presencia de esta deleción en heterocigosis, siendo este polimorfismo responsable de un transcrito alternativo debido a la pérdida de los residuos de aminoácidos del 7 al 28 y una sustitución de aminoácidos en la posición 6 de la proteína en la parte terminal del dominio del receptor extracelular, estando este polimorfismo asociado al incremento de la respuesta a terapia con hormona del crecimiento. Se solicitó a comité de GH el tratamiento con rhGH y ha sido concedido e iniciado como prueba durante 1 año.

Conclusiones
Ha sido demostrado que GHRd3 está asociado con una estatura más baja y los resultados sobre la eficacia de la terapia con rhGH en sujetos con GHRd3 son variables, pero parece que los sujetos con GHRd3 responden mejor a la rhGH con respecto a aquellos con GHRfl. En la mayoría de estudios el crecimiento durante el primer año de tratamiento con rhGH es leve pero significativo y aumentó significativamente en niños prepúberes con genotipo GHRd3. La explicación es aún motivo de controversia y los resultados son muy dispares entre pacientes. En nuestro caso, la evolución posterior al inicio de rhGH nos dará la respuesta.

SP2/d2d3-043 *Crecimiento*
ASOCIACIÓN DEL IGF-1 CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH EN NIÑOS CON DÉFICIT DE GH, TALLA BAJA IDIOPÁTICA Y PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL
Escuer Morell, M.[1], Bosch Muñoz, J.[1], Valls, J.[2], Llena Isla, P.[1].

[1] Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. [2] IRB Lleida, Lleida.

Objetivos
El objetivo principal del estudio es evaluar si existe asociación entre los niveles de IGF-1 basales y durante el tratamiento y la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

Material y métodos
Se realizó un estudio con un diseño observacional transversal en niños y niñas de 2 a 14 años con Tanner 1 y talla inferior a -2DE, que cumplían los criterios diagnósticos de déficit de hormona de crecimiento (DGH), talla baja idiopática (TBI) y pequeños para la edad gestacional (PEG) y que fueron visitados en las consultas externas de endocrinología pediátrica del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida y recibieron GH a 0,035 mcg/kg/dia durante

1 o 2 años entre 2013 y 2018. Se incluyeron en el grupo DGH a los pacientes con al menos un test de estímulo de GH (glucagón-propranolol y/o ejercicio-propranolol) con un pico de GH < 7.4 ng/ml. En el grupo con TBI se incluyeron los pacientes que tuvieron un pico de GH > 7.4 ng/ml en los dos test de estímulo de GH y un aumento de al menos un 50% del IGF-1 basal tras el test de generación de IGF-1. En el grupo PEG se incluyeron los pacientes nacidos PEG que a los 4 años tenían una talla inferior a -2.5 DE. Se consideró respuesta al tratamiento los pacientes que tuvieron un incremento de las desviaciones de la talla (ΔDE) igual o superior a 0.45 DE al año de tratamiento. Se excluyeron del estudio los pacientes con enfermedades crónicas, síndromes conocidos que cursen con talla baja, pacientes con talla baja disarmónica y alteraciones del gen SHOX. Los niveles de IGF-1 fueron recogidos en el momento basal previo al tratamiento con GH, al año y a los 2 años de tratamiento (± 2 meses) ajustados en DE según la calculadora SDS IGF-1 determinado por Liason (Diasorin).

Resultados

La serie final incluyó 65 pacientes (39 niños y 26 niñas), con una edad media de 6,6 ± 2.4 DE, con los diagnósticos DGH (23 pacientes, 35.4%), TBI (16 pacientes, 24.6%) y PEG (26 pacientes, 40%). El nivel medio de IGF1 (ng/ml) fue de 118 ± 53.8 en el momento basal, 241 ± 101 al cabo de un año y 295 ± 113 al cabo de dos años, observándose respuesta al tratamiento en un 76,9% de los pacientes. Por un lado, los valores medios de IGF-1 en el momento basal fueron más bajos en los pacientes que presentaron respuesta al tratamiento (medias de 110 ± 50.6) frente a los que no la presentaron (143 ± 58.2, p=0.06), aunque no se alcanzó estrictamente la significación estadística. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando se evaluó la asociación al cabo de uno o dos años (p=0.29 y p=0.38 respectivamente). Por otro lado, la respuesta al tratamiento fue del 82.6%, 81.2% y 69.2% en los pacientes diagnosticados con DGH, TBI y PEG respectivamente, sin resultar estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.53). El análisis estratificado por diagnóstico para evaluar la asociación del IGF-1 con la respuesta al tratamiento no aportó ningún resultado conclusivo.

Conclusiones

Unos valores de IGF-1 bajos en el momento basal podrían relacionarse con una mayor respuesta al tratamiento con GH. Existe una evidente heterogeneidad clínica que, junto con el tamaño reducido de la muestra limita la interpretación de los resultados obtenidos, que deben ser tomados con cautela. Estudios específicos por diagnóstico permitirían aumentar la potencia estadística.

SP2/d2d3-044 *Crecimiento*

CALIDAD DE VIDA EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Ríos Muñoz, A.[1], Vernaza Obando, C.[1], Ibáñez Toda, L.[1].

[1] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

Objetivo

La deficiencia de hormona de crecimiento (HC) puede acompañarse de menor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que revierte al administrar HC recombinante (HCr). En niños nacidos pequeños para edad gestacional (PEG), existen pocos datos sobre el impacto del tratamiento con HCr sobre la CVRS. En un estudio uni-céntrico piloto, hemos evaluado la CVRS en PEG tratados con HCr con talla final.

Material y método

Estudio retrospectivo en 14 pacientes (edad, 15,9 años, 30% mujeres), tratados con HCr que alcanzaron talla final. Criterios de inclusión: peso y/o longitud al nacer ≤-2,0 DE; talla al inicio del tratamiento ≤-2,5 DE y ≤-1,0 DE respecto a la talla media parental (TMP); tratamiento finalizado. Variables clínicas: peso y longitud al nacimiento, velocidad de crecimiento (VC) antes y durante el primer año de tratamiento, dosis de HCr; edad de inicio de pubertad y menarquia; talla final (VC < 1 cm/año), peso e índice de masa corporal (IMC); tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD). Variables analíticas: glucemia, insulina, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y perfil lípidico. Valoración CVRS (dos cuestionarios): a) QoI-AGHDA (0 mejor-25 peor CVRS) y b) SF-36 versión 1.1 español, con 8 escalas: 1) función física (FF); 2) rol físico (RF); 3) dolor corporal (DC); 4) salud general (SG); 5) vitalidad (VIT); 6) función social (FS); 7) rol emocional (RE); 8) salud mental (SM); se incluye percepción del estado de salud actual y del año previo; cada escala puntuada de 0-peor a 100-mejor CVRS. Los resultados son promedio ± DE.

*Resultados**

La puntuación QoI-AGHDA fue similar a la descrita en pacientes con déficit de HC tratados con HCr, mientras que la puntuación VIT obtuvo valores promedio más bajos. Cuatro pacientes presentaron peor puntuación de CVRS en ambos cuestionarios (QoL-AGHDA 50% superior y SF-36 32% inferior a los valores promedio); dos presentaban un perfil lipídico desfavorable.

Al Nacimiento	
Peso	-2,1 ± 0,9
Longitud	-2,5 ± 1,3
Edad Gestacional (semanas)	37,9 ± 2,2
Inicio tratamiento HCr	
Edad (años)	6,1 ± 1,8
Talla	-2,9 ± 0,5
Talla ajustada TMP	-1,6 ± 0,9
VC	-1,5 ± 1,3
IMC	-0,1 ± 1,0
Dosis HCr (mg/kg/día)	0,04 ± 0,01
1er. Año tratamiento	
Talla	-2,0 ± 0,4
Talla ajustada TMP	-0,9 ± 0,7
VC	4,5 ± 1,9
IMC	0,01 ± 0,07
Pubertad	
Inicio pubertad mujeres, Tanner II (años)	10,7 ± 0,7
Menarquia (años)	12,5 ± 1
Inicio pubertad hombres, Tanner II (años)	12 ± 0,6
Fin tratamiento HCr	
Edad (años) mujeres/hombres	14,2 ± 0,4 /16,1 ± 1,2
Talla	-1,3 ± 0.9
Talla ajustada TMP	-0,3 ± 0,8
IMC	-0,2 ± 0,9
TAS/TAD (mmHg)	112 ± 7 / 69 ± 3
Perfil metabólico	-
Colesterol total (mg/dl)	148,3 ± 29,4
Colesterol-LDL (mg/dl)	77,5 ± 25,6
Colesterol-HDL (mg/dl)	55,2 ± 15,4
Triglicéridos (mg/dl)	66,8 ± 21,4
Glucemia (mg/dl)	88,4 ± 5,2
Insulina (uUI/ml)	8,6 ± 4,4
Hb1Ac (%)	5,2 ± 0,2
CVRS	
Qol_AGHDA (puntos)	8,9 ± 6,8
SF-36	
Función Física (%)	94,3 ± 13,8
Rol Físico (%)	89,3 ± 29
Dolor Corporal (%)	89,6 ± 13,9
Salud General (%)	76,0 ± 20,8
Vitalidad (%)	65,7 ± 20,2
Función Social (%)	90,1 ± 23,1
Rol Emocional (%)	73,8 ± 39,6
Salud Mental (%)	75,1 ±17,1
Evolución declarada de salud (%)	81,5 ± 17,2

*media ± DE

Conclusiones

El 28% de los adolescentes PEG tratados con HCr tienen puntuación más baja en CVRS, que puede asociarse a un perfil lipídico desfavorable. La escala de vitalidad muestra valores promedio más bajos La valoración prospectiva de la CVRS permitirá determinar los factores influyentes en los cambios producidos a lo largo del tratamiento y su relación con variables auxológicas y endocrino-metabólicas.

SP2/d2d3-045 *Crecimiento*

CARACTERÍSTICAS Y SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII DE TARRAGONA DURANTE LOS AÑOS 2008-2010

Hernandez, M.[(1)], Closa, R.[(1)], Carrascosa, A.[(2)].

[(1)] Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. [(2)] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Objetivos

Saber la prevalencia de PEG en nuestra zona así como sus características al nacimiento y sus antecedentes gestacionales y maternos. Describir su evolución antropométrica hasta los 4-6 años y la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en los casos indicados. Investigar las comorbilidades asociadas. Por último, rescatar pacientes candidatos a seguimiento específico.

Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo. Se revisan los diagnósticos (bajo peso, feto pequeño para la edad gestacional con parto, retraso del crecimiento fetal) al alta de la unidad neonatal del Hospital Joan XXIII de Tarragona de los años 2008-2010 y se escogen los que reúnen criterios de PEG. Se recogen los datos al nacimiento así como los antecedentes gestacionales y maternos del informe del alta. Se revisa la historia clínica de atención primaria y consultas hospitalarias para obtener la evolución antropométrica y los antecedentes patológicos. Se introducen los datos obtenidos en programa Auxolog para los cálculos de velocidad de crecimiento (VC), desviaciones estándar (DE) y generación de gráficos.

Resultados

De los 203 diagnósticos que se revisan, 111 cumplen la definición de PEG (peso y/o longitud <-2DS al nacimiento). De estos se excluyeron 3 por falta de datos y quedan un total de 108 pacientes de los cuales tenemos seguimiento posterior en 66 pacientes. Los niños PEG en nuestra población representan un 2,5% de todos los recién nacidos. El 58% son niños versus el 42% de niñas y un 60% de ellos son embarazos a término. Aproximadamente un 30% tiene antecedentes de retraso de crecimiento intraútero (RCIU) o preeclampsia durante la gestación. Las complicaciones postnatales inmediatas más frecuentes son la hipoglucemia y la ictericia. De los 66 pacientes que tenemos seguimiento, un 80% han hecho el catch up de talla a los 4 años, siendo el 75% dentro de los primeros 12 meses. Los PEG con antecedente de RCIU tienen peor evolución con un catch up de talla a los 4 años del 71%. Presentan un mayor índice de obesidad (12,5%) aquellos PEG con afectación sólo del peso al nacimiento. De los pacientes que no presentaron catch up, un 30% reciben tratamiento con GH con buena

evolución (media del incremento de talla +2,72 DS). La media de edad del inicio de tratamiento fue de 4 años y 7 meses. Se objetiva un mayor incremento de talla en los que tenían peor talla al inicio del tratamiento. Algunos casos experimentan un catch up espontáneo más allá de los 4 años. Solo tenemos un caso de una niña sin catch up con tratamiento con GH que inicia una pubertad precoz candidata a tratamiento con análogos de GnRh. La complicación a nivel de neurodesarrollo más frecuente es el retraso del habla seguido del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. De los 108 pacientes, 7 de ellos no han hecho catch up y por el momento no han sido remitidos a una consulta de subespecialidad.

Conclusiones

Identificar al niño PEG es importante ya que este presenta un mayor riesgo de morbimortalidad perinatal, retraso de crecimiento, trastornos neurocognitivos y enfermedades metabólicas en la edad adulta. En algunos casos, implica un tratamiento específico y un seguimiento a largo plazo. Es por este motivo que debemos sensibilizar tanto a los pediatras de atención ambulatoria como a las diferentes subespecialidades pediátricas de este subgrupo de pacientes para su reconocimiento y, si es necesario, derivación al endocrinólogo pediátrico.

SP2/d2d3-046 *Crecimiento*

DEFICIT DE GH: ESTUDIO DE LA TALLA ADULTA Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA EN EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

Sánchez Malo, M.J.[(1)], Hernández Abadía, R.[(2)], Arlabán Carpintero, L.[(2)], Hidalgo Sanz, J.[(2)], De Arriba Muñoz, A.[(2)], Labarta Aizpún, J.I.[(2)].

[(1)] Hospital Reina Sofía, Tudela. [(2)] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos

Valorar la eficacia del tratamiento en la talla adulta (TA) en el déficit de GH (DGH) y su relación con la respuesta en el primer y segundo año.

Material y métodos

Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional en 139 pacientes tratados por DGH idiopático hasta TA. Variables estudiadas: antecedentes perinatales, antropometría neonatal y en el seguimiento (peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento (VC), edad ósea, pronóstico de crecimiento (PC), TA), talla genética (TG), eje GH-IGF, dosis rhGH en mcg/kg/día. Estas variables fueron evaluadas 1 año antes, al inicio y anualmente hasta TA. Criterios de buena respuesta en el primer año de tratamiento: a) incremento (Δ) VC ≥3cm/año, b) VC ≥ 1 SDS, c) Δ de talla ≥0.5 SDS, d) Δ de talla ≥0.3 SDS. Estudio del índice de repuesta al tratamiento (IoR) al primer y segundo año. Variables de respuesta: TA SDS, TA respecto a TG, TA respecto al PC inicial y TA respecto a talla al inicio (TI) del tratamiento. Los resultados se expresan en SDS (standard deviation score). Estudio estadístico: programa SPSS v.15 y se consideró significación estadística p<0.05.

Resultados

139 pacientes (30.9% varones) con edad media inicio de tratamiento de 11.1±2.5 años, duración de 4.2±2 años y dosis media de inicio de 26.14±2 mcg/kg/día; 71.2% correspondían a DGH severo (GH máxima <3ng/ml) y 28.2% a DGH parcial (GH máxima 3-10 ng/ml). La TG fue de -1.3±0.7 SDS, la talla al inicio del tratamiento fue de -2.5±0.4 SDS y el PC inicial fue de -2.1±0.6 SDS. Buenos respondedores: 48.2% Δ velocidad de crecimiento (VC) ≥ 3cm/año; 77% VC ≥ 1 SDS; 45.3% Δ de talla ≥ 0.5 SDS; 71.9% Δ de talla ≥ 0.3SDS. La TA fue -1.28±0.6 SDS; el incremento TA - TI fue +1.2±0.6 SDS, siendo de +0.4±0.5 SDS en la prepubertad y de +0.84±0.6 SDS en la pubertad, sin objetivar diferencias significativas entre sexos. La TA - TG fue de 0.06±0.7 SDS, la TA - PC inicial fue de 0.9±0.6 SDS y las mujeres presentan una mejor TA con respecto al PC inicial (p=0.00). La edad de inicio puberal fue 12.7±1.2 en varones y 11.8±0.8 en mujeres. Los pacientes con Δ de talla ≥ 0.5 y ≥ 0.3 SDS o con Δ VC≥3 cm/año presentan una mejor respuesta final. El IoR al primer año se asocia con una mejor respuesta (TA - TG, r=0.249, p=0.03); esta correlación se mantiene con el IoR al segundo año (TA - TI, r=0.294, p=0.01). Una mayor duración del tratamiento en prepubertad se correlaciona con una mejor respuesta (TA - PC inicial, r=0.187, p=0.04; TA - TI puberal, r=-0.326, p=0.00; TI puberal - TI tratamiento, r=0.737, p=0.00; TA - TI, r=0.328, p=0.00) (Tabla 1)

		TA -TG SDS	TA - PC SDS	TA - T inicio pubertad SDS	TA - T inicio tratamien SDS
Ganancia Talla ≥ 0.5 SDS 1º año	p	,090	,373	,757	,007
Ganancia Talla ≥ 0.3 SDS 1º año	p	,476	,202	,772	,006
VC > 3cm 1º año	p	,064	,788	,064	,000
IoR 1º año	Pearson	,249	,047	,261	,086
	p	,003	,609	,002	,312
IoR 2º año	Pearson	,117	,050	,178	,294
	p	,180	,596	,042	,001
Años rhGH prepubertad	Pearson	,082	,187	-,326	,328
	p	,337	,040	,000	,000

Tabla 1. Principales correlaciones entre variables estudiadas

Conclusiones
El tratamiento con rhGH consigue alcanzar una talla adulta normal y en el rango genético. La duración del tratamiento en prepubertad y la respuesta en el primer año son factores determinantes para alcanzar una buena respuesta a largo plazo. El porcentaje de buenos respondedores varía en función del criterio utilizado.

SP2/d2d3-047 *Crecimiento*
DEFICIT PARCIAL DE HORMONA DE CRECIMIENTO POR DISFUNCIÓN NEUROSECRETORA: REVISION DE NUESTRA EXPERIENCIA A TALLA ADULTA

Úbeda Trujillo, R.M.[(1)], Garcia Castellanos, M.T.[(1)], Rubio Sanchez, P.[(1)], De Arriba Muñoz, A.[(1)], Labarta Aizpún, J.I.[(1)], Ferrer Lozano, M.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos
Evaluar la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rhGH) en pacientes con disfunción neurosecretora de GH.

Material y métodos
Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional de 61 pacientes. Criterios de inclusión: auxología compatible con déficit de GH, test de estimulación GH >10 ng/ml, GH media en secreción espontánea nocturna <3 ng/ml, tratamiento con rhGH hasta talla adulta. Criterios de exclusión: enfermedades y/o tratamientos intercurrentes que afecten al crecimiento, pequeño para la edad gestacional, seguimiento incompleto o discontinuado. Se realiza un estudio de auxología neonatal y postnatal, talla genética (TG), edad ósea, pronóstico de crecimiento (PC), dosis rhGH, talla inicio (TI), talla adulta (TA) y estudio bioquímico de eje GH-IGF. Variables de respuesta final: TA, TA-TG, TA-TI, TA-PC inicial. Variables de buena respuesta primer año: incremento de talla SDS ≥ 0.5 y ≥ 0.3; incremento velocidad de crecimiento (VC) >3 cm/año; VC SDS >1 y el index of responsiveness(IoR). Los valores se expresan en SDS según los estándares del Estudio español de crecimiento 2010. Se utilizó el programa SPSSv.25 con significación estadística p<0.05.

Resultados
61 pacientes (varones N: 13 y mujeres N: 48) con una GH media en los test de estímulo de 12,55±8,16 ng/ml y una GH media secreción nocturna de 1,99±0,63 ng/ml. TG: -1,14±0,72SDS. En el año previo al inicio del tratamiento la talla fue de -2,3±0,51SDS;VC -0,07 ± 2,13 SDS y PC -2,16±0,71SDS.La edad media inicio de tratamiento fue de 10,17±2,13 años con una duración del mismo de 4.72±2,15 años y una dosis media de 0,027±0,004 mcgr/kg/día. La TI fue de -2,34±0,5SDS; la talla al año de iniciar tratamiento fue de -1,9±0,52SDS, VC 2,6±2,7SDS, PC -1,5±0,62SDS; la talla a los dos años de tratamiento fue de -1,65±0,59SDS, VC 2,02±2,46SDS y el PC -1,26±0,71SDS. Los niveles de IGF-1 e IGFBP3 aumentaron de forma estadísticamente significativa al año y a los 2 años de iniciar tratamiento (p=0,000). La edad de inicio puberal fue de 12,99±1,02 años en varones y de 11,32±1,17 años en mujeres. La TA fue de -1,18±0,64SDS. El incremento de TA-TI fue de 1,15±0,60SDS, TA-TG -0,015±0,62SDS y TA-PC 0,25±0,82SDS. El porcentaje de buenos respondedores en el primer año fue del 34.4% (incremento T SDS ≥ 0.5), 67.2% (incremento T SDS ≥ 0.3), 37.7% (incremento VC > 3 cm/año) y 72.1% (VCSDS > 1). El IoR en el primer año se asocia con una mayor ganancia de TA respecto a su TI (p= 0,039), con una mayor ganancia de talla en el primer año de tratamiento respecto a su TI (p= 0,014) y con la TA (p= 0,000). Sin embargo, no se ha encontrado asociación entre el IoR en el primer año y el incremento de velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento respecto al año previo (p=0,19).

Conclusiones
Los pacientes con retraso de crecimiento por disfunción neurosecretora de GH muestran una buena respuesta al tratamiento con rhGH observándose una ganancia de talla significativa situándose en su talla genética y mejorando su pronóstico de crecimiento inicial. El IoR durante el primer año permite conocer aquellos pacientes que serán buenos respondedores a dicho tratamiento.

SP2/d2d3-048 C*recimiento*
DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA RESPUESTA A TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LAS DIFERENTES PATOLOGÍAS TRATADAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

González Martínez, S.[(1)], Fernández Rodríguez, A.N.[(1)], Álvarez Fernández, M.L.[(1)], Regueras Santos, L.[(1)], Quiroga González, R.[(1)], Martínez Badás, J.P.[(1)].

[(1)] Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Objetivos
Se pretende evaluar la respuesta a hormona de crecimiento (GH) por grupos de patología, tanto en las indicaciones aprobadas por el Comité Asesor regional como en los casos de uso compasivo o tratamiento de forma privada.

Material y métodos
Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes tratados con GH entre junio de 2008 y diciembre de 2019. Se describen parámetros auxológicos, analíticos y dosis de tratamiento en pacientes tratados con GH. Se analiza la relación entre la edad del pa-

ciente y la dosis de GH al inicio del tratamiento y la respuesta al mismo, por grupos de patología. Se utiliza programa PSPP versión 2018.

Resultados
Se recoge un total de 56 pacientes tratados con GH. 19 pacientes con déficit de GH (DGH), 6 con Síndrome Turner (ST), 2 con Síndrome Prader Willi (SPW), 17 pequeños para la edad gestacional (PEG), 8 con alteraciones del gen SHOX (altSHOX) y 4 con otros diagnósticos. La media de edad al inicio de tratamiento oscila entre 5.33 (±1.59DE) años en los PEG y 12.12 (±1.72DE) en los SPW, siendo de 5.5 (±2.93DE) en los ST, 5.98 (±3.54DE) en los DGH y 7,45 en los altSHOX (±3.28DE). La media de dosis de GH al inicio del tratamiento oscila entre 0.03 mg/kg/día (±0.00DE) en los DGH y SPW y 0.05 (±0.01DE) en los ST, coincidente con la media de dosis máxima durante el tratamiento. Tanto PEG como altSHOX reciben dosis inicial media de 0.04 (±0.01 y ±0.00DE, respectivamente), precisando ambos aumento hasta una media de dosis máxima de 0.05 (±0.01 y ±0.00DE, respectivamente). El 80% de altSHOX presentan pronóstico de talla adulta al final del tratamiento mejorada con respecto a talla diana, seguido de los PEG (54%) y de los DGH (27%). A menor edad de inicio de tratamiento, mayor velocidad de crecimiento al año (VC1a) en los defGH (ρ-0.48, p<0.05), IC 95%. En el resto de grupos, la correlación entre la edad de inicio y el efecto obtenido no es estadísticamente significativa. En los defGH, una mayor VC1a conduce a mayor ganancia total de talla (ρ0.67, p0.003), talla al final del tratamiento (ρ0.68 p0.003) y pronóstico de talla adulta al final del tratamiento (ρ0.79 p0.002). En los ST, la VC1a se correlaciona fuertemente con el pronóstico de talla al final del tratamiento (ρ0.95 p0.055) y, en los PEG, moderadamente con la ganancia de talla total (ρ0.62 p0.01) y la talla al final del tratamiento (ρ0.54 p0.032); en los altSHOX, la correlación es moderada con la ganancia de talla total y la talla al final de tratamiento, sin significación estadística. En general, no se observa relación entre la dosis de GH al inicio de tratamiento y los resultados obtenidos, salvo en los altSHOX, donde se obtiene correlación fuerte entre dosis inicial y pronóstico de talla final (ρ0.96, p0.008; IC 95%).

Conclusiones
En el grupo defGH, el inicio temprano de GH se relaciona con una mayor VC1a. A mayor VC1a, mejores resultados en ganancia total de talla, talla obtenida y pronóstico de talla adulta al final del tratamiento. En los demás grupos, la edad de inicio del tratamiento no se correlaciona con la respuesta obtenida aunque la VC1a sí lo hace en el caso de los ST y los PEG, y en menor medida en los altSHOX. De forma general, se puede concluir que en los defGH, ST y PEG, una mejoría en la velocidad de crecimiento tras un año de tratamiento predice buen resultado en la talla final en esta muestra. La heterogeneidad del grupo 'Otros' (pacientes que no cumplen criterios del Comité Asesor) no permite extraer conclusiones.

SP2/d2d3-049 *Crecimiento*
EFECTOS DEL ESTILO DE VIDA RURAL-URBANO EN EDAD ESCOLAR

Sanchez Rubio, C.[1].

[1] Hospital Obispo Polanco, Teruel.

Resumen retirado por los autores.

SP2/d2d3-050 *Crecimiento*
ESTUDIO DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR Y CAPACIDAD AERÓBICA EN NIÑOS CON TALLA BAJA

Ruiz Del Olmo Izuzquiza, I.[1], De Arriba Muñoz, A.[1], Jiménez Montañés, L.[1], Matute Llorente, Á.[2], Izquierdo Hernández, B.[1], Labarta Aizpún, J.I.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2] GENUD Research Group, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Objetivo
Determinar el efecto del tratamiento con hormona de crecimiento (r-hGH) sobre la capacidad aeróbica y función cardiovascular en niños de talla baja. Se presenta un análisis preliminar de los primeros seis meses del estudio.

Pacientes y Métodos
Estudio longitudinal prospectivo de doce meses en 29 pacientes prepuberales tratados con r-hGH por las indicaciones de déficit de GH (DGH) y no deficitarios (pequeños para edad gestacional y respuesta GH >10 ng/ml test estimulación) (NDGH). Previo al inicio del tratamiento y al sexto mes se determinan: antropometría, capacidad aeróbica (consumo máximo de oxígeno, VO2max), índice íntima-media carotídea (IMT), parámetros cardíacos y analíticos (IGF-1, IGF-BP3, insulina y leptina). La VO2max se obtiene por ergoespirometría utilizando analizador de gases en circuito abierto (Oxycon Pro Jaeger/ Viasys Healthcare, Hoechberg, Alemania) durante diez minutos sobre tapiz rodante siguiendo protocolo validado Standard Bruce Treadmill Test. El IMT se determina por ecografía cervical. Función cardíaca mediante ecocardiografía bidimensional (Toshiba 8 MHz PLF-805 S, tansductor lineal): parámetros de deformación miocárdica ventricular izquierda [strain global longitude (SGL), strain rate global longitude (SRGL)], índice masa ventrículo izquierdo (IMVI) e índice volumen telediastólico ventrículo izquierdo (IVTDVI). La tasa de adherencia

se obtiene del dispositivo easypodTM al sexto mes expresada en porcentaje [(mg dosis administrada/ mg dosis prescrita)x100], adherente si >92%. Peso y talla se expresan en desviaciones estándar (SDS) según valores del estudio español. Los resultados se expresan como media ± SDS. Para el estudio estadístico se utiliza el programa IBM SPSS Statistics v22. Se considera nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

La muestra incluye 18 DGH (12 mujeres, 8,5±1,8 años) y 11 NDGH (9 mujeres, 8,5±2 años) tratados con dosis 0,0295±0,0025 y 0,0325±0,0035 mg/kg/día respectivamente. La Tabla 1 refleja los parámetros antropométricos, de VO2max, bioquímicos y cardiovasculares. Los DGH muestran una tasa de adherencia de 99,32±1,84% y los NDGH 97,9±4,5%. Solo un paciente NDGH es no adherente (84%). A los 6 meses encontramos una variación de la VO2max del -1,9±11,5% en los DGH y 1,2±11,2% en el grupo NDGH (p=0,494). La SGL en este periodo varía un -4,3±16,9% y 2,8±10,4% respectivamente (p=0,319). La SRGL se modifica en un -6,8±20% en el grupo DGH y 14,8±19,9% en los NDGH (p=0,027). Existe un incremento de 15,5±30,8% en el IMVI de los DGH, y un cambio del -7,5±41,5% en NDGH (p=0,082), mientras que el IVTDVI aumenta un 2,4±39,5% y 11,9±30,3% respectivamente (p=0,577). No se ha encontrado relación significativa entre las variaciones de VO2max y parámetros de función cardíaca en ambos grupos a lo largo del tratamiento.

Tabla 1. Parámetros antropométricos, bioquímicos, capacidad aeróbica y función cardiovascular

	DGH		NDGH	
	Inicio	6 meses	Inicio	6 meses
Talla (SDS)	-2,680,5	-2,380,7	-3,180,7	-2,480,4
Peso (SDS)	-1,780,6	-1,680,6	-280,4	-1,780,4
VC (cm/año)	4,981,9	8,382,2	4,581,6	8,881,6
$VO2_{max}$ (ml/kg/min)	50,285,1	4985,8	49,283,9	49,583,7
SGL %	-22,482,7	-21,182,6	-21,882	-22,381,6
SRGL (sg^{-4})	-280,4	-1,880,2	-1,780,3	-1,980,2
IMVI (g/m2)	39,5810,8	43,186,6	44,7811,3	38,8811,2
IVTDVI (ml/m2)	55,9815,2	52,9812,8	48,6814,6	51,388
IMT izquierdo (mm)	0,480,1	0,480,1	0,480,1	0,480,1
IMT derecho (mm)	0,480,1	0,480,1	0,480,1	0,480
IGF-I (ng/ml)	139,7839,9	209,2867,6	113,4852,6	200,6865,6
IGF-BP3 (µgr/ml)	5,380,8	5,981,3	4,581,6	681,6
Insulina (µUI/ml)	6,284,4	1187	4,281,3	6,483,1
Leptina (ng/ml)	4,383,9	381,9	2,680,4	3,181

Conclusiones

La adherencia al tratamiento con GH en los pacientes con talla baja es elevada los primeros meses. Los pacientes deficitarios muestran una mayor variación de los parámetros de deformación miocárdica del ventrículo izquierdo. La determinación de estos valores podría ser útil para identificar precozmente la disfunción subclínica ventricular que presentan los pacientes con riesgo metabólico. El registro y análisis del estudio completo permitirán determinar con mayor precisión su efecto del tratamiento sobre la capacidad aeróbica y los cambios en la función cardiovascular.

SP2/d2d3-051 *Crecimiento*

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTE CON UNA NUEVA MUTACIÓN EN OBSL1.

Corredor Andrés, B.[1], Villalba Castaño, C.[1], Velilla Antolín, D.[1], Aragoneses Gallego, A.[1].

[1] Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

EL síndrome 3M se caracteriza por retraso de crecimiento pre y postnatal, fenotipo característico (cara triangular, labios engrosados, frente prominente, anomalías óseas) con inteligencia normal en la mayoría de los pacientes. Es debido a mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes CUL7, OBSL1 o CCDC8. Desde la perspectiva endocrinológica estos pacientes presentan niveles de GH normales e IGF-1 normales o disminuidos. Aunque, la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) es variable, la mayoría de los casos descritos presentan mala respuesta.

Caso clínico

Niño de 6 años y 11 meses remitido a endocrinología por talla baja. Antecedentes personales: Parto eutócico. EG:39+4s. PRN:2715 g (-1.62 DE) LRN:48.5 cm (-1.63 DE) PC:33.5 (-0.88 DE). En seguimiento por neurología desde los 23 meses por retraso del inicio de la deambulación y del lenguaje, realizándose estudio: EEG: normal, X-frágil: negativo, CGH-array: variante no patogénica dupYq11.223-q11.23 .Antecedentes familiares: Madre G2A0V2 sana, talla: 167 cm (0.13 DE); padre sano talla:172 cm (-0.60 DE) presenta dupYq11.223-q11.23. Talla diana 176 cm (0.02 DE). Hermana de 12 años sana talla:147 cm (-0.38 DE) y fenotipo normal. Exploración física: 6 años y 11 meses. Peso 15.5kg (-2.04 DE) Talla: 110.2 cm (-2.44 DE) IMC: 12.95 (-1.47). Cara triangular, dedos finos y largos e hiperlordosis lumbar. Tanner 1, testes en bolsas. Velocidad de crecimiento: 5.5 cm/año (-0.12 DE). Cociente intelectual 64 (retraso mental leve). Debido a las características fenotípicas del paciente se solicita un exoma donde se objetiva una mutación en heterocigosis compuesta en OBSL1 no descrita previamente: c.1255C>T (p.Arg419Cys) (madre sana portadora) y c.2682C>T (p.Asp894Asp) (padre sano portador). Pruebas complementarias: Hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas normales, despistaje

de celiaquía negativo. IGF-1: 82,1 ng/ml (-0.24 DE), IGFBP-3: 3.2µ g/ml (0.9-5.6) Edad ósea de 4 años y 6 meses. Se solicitan test de clonidina: GH basal y pico 6.74 ng/ml e hipoglucemia insulínica: GH basal 0.19 y pico 3.73 ng/ml. Pruebas de imagen: RMN cerebral: normal. Ecografía cardiaca y abdominal: sin alteraciones. Ante una adecuada velocidad de crecimiento con factores de crecimiento normales es rechazado tratamiento con rhGH. Los padres deciden iniciar tratamiento en centro privado a la edad de 7 años y 11 meses. Dosis máxima recibida: 0,035 mg/kg/día. Evolución: Al año de tratamiento (8 años y 11 meses): Talla: 123.5 (-1.92 DE) cm con niveles de IGF-1:284.1 ng/dl (1.25 DE) e IGFBP3:5.5 µg/ml (1.4-7.7) y edad ósea de 7 años. Tras 2.4 años de tratamiento (10 años y 4 meses): talla 132.6 cm (-1.36 DE) Tanner 1 con niveles de IGF-1: 326.2 ng/dl (1.26 DE) e IGFBP3: 4.88 µg/ml (1.4-7.7) y edad ósea de 9 años.

Conclusiones.
Consideramos necesaria ampliar el estudio del eje periférico del sistema GH-IGF para conocer mejor la fisiopatología de crecimiento en pacientes afectados con mutaciones en CUL7, OBSL1 o CCDC8. 2. Existen escasos trabajos que correlacionan fenotipo-genotipo. Esta nueva mutación nos abre la puerta a nuevos conocimientos sobre este síndrome, debido a que el paciente presenta una variante no descrita que podría estar relacionada con retraso mental leve y a una adecuada respuesta al tratamiento con rhGH, presentando niveles en rango de la normalidad de IGF-1 e IGFBP-3 durante el tratamiento. Sería preciso valorar al paciente a largo plazo junto con el estudio del sistema GH-IGF (pendiente de resultados) para realizar futuras conclusiones.

SP2/d2d3-052 *Crecimiento*
EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL CON TALLA BAJA

López Andrés, N.[(1)], Sevilla Ramos, M.P.[(1)], De Arriba Muñoz, A.[(2)], Olteanu, F.C.[(3)], Alija Merillas, M.J.[(3)], Bueno Lozano, M.G.[(4)].

[(1)] Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara. [(2)] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [(3)] Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara. [(4)] Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Objetivos
Los objetivos del trabajo son estudiar la eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) a corto plazo (a los 12 meses del inicio del mismo) en niños pequeños para la edad gestacional (PEG) con talla baja; así como su seguridad en cuanto a la repercusión en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico u otros efectos secundarios.

Material y métodos
Se realiza un estudio descriptivo y analítico observacional retrospectivo de una muestra de 26 pacientes PEG que inician tratamiento con GH según los criterios requeridos por el Comité Asesor de la Hormona del Crecimiento, durante el período de Enero 2008-Octubre 2018. Los parámetros estudiados son la edad, sexo, edad gestacional, antropometría neonatal, talla genética, antropometría previa al inicio del tratamiento y tras un año de tratamiento, edad ósea (EO), perfil hidrocarbonado y lipídico y efectos secundarios. Como parámetros de evaluación de la respuesta a corto plazo (12 meses) se emplean los criterios de incremento de la velocidad de crecimiento (VC) mayor a 1 desviación estándar (DE) y/o incremento mayor a 3cm/año tras 12 meses de tratamiento. Se realiza estudio descriptivo y analítico con Microsoft Excel 2003 y SPSS 22.0.

Resultados
Se estudia una muestra de 26 pacientes PEG, siendo 17 varones y 9 mujeres. Inician tratamiento con GH a una edad media de 5,9 ± 1,9 años. Tras un año de tratamiento presentan incremento de la talla de 0,7 ± 0,3 DE, así como de la VC de 3,5 ± 1,8 DE ; siendo ambos estadísticamente significativos (p=0,000). (Tabla 1. Resultados de la muestra)

El 92% de los pacientes presentan incremento de la VC mayor a 1 DE durante el primer año de tratamiento, y la mitad de los pacientes incrementan la VC en más de 3cm/año. Durante el seguimiento se aprecia aumento de la insulina basal desde 3,9 ± 2,3 mcU/ml previo al inicio de GH hasta 7,5 ± 6,3 mcU/ml tras un año de tratamiento, no siendo estadísticamente significativo. No hay cambios en la glucemia en ayunas ni HbA1c. En cuanto al perfil lipídico, se objetiva un aumento de los triglicéridos desde 67,5 ± 30 mg/dl hasta 78,3 ± 54 mg/dl, que tampoco es estadísticamente significativo. No se producen cambios en el colesterol. No se detecta hipertensión arterial ni otros efectos secundarios.

Tabla 1. Resultados de la muestra.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad gestacional (semanas)	36,9	3,7	24,7	41
Longitud recién nacido (DE)	-2,8	0,9	-4,8	-0,7
Peso recién nacido (DE)	-1,8	0,9	-3,6	-0,1
Edad cronológica inicio GH (años)	5,9	1,9	4,0	11,4
EO inicio GH (años)	4,2	1,8	2,5	9
Talla inicio GH (DE)	-3,0	0,4	-4,0	-2,5
Diferencia con talla genética inicio GH (DE)	-2,0	0,8	-4,1	-0,4
Peso inicio GH (DE)	-1,8	0,5	-2,8	0,0
IMC inicio GH (DE)	-0,7	0,7	-1,7	1,3
VC inicio GH (DE)	-0,8	1,6	-6,1	1,5
Incremento de talla tras 1 año GH (DE)	0,7	0,3	0,1	1,1
VC tras 1 año GH (DE)	2,7	1,2	0,3	5,1
Incremento de VC tras 1 año GH (DE)	3,5	1,8	0,7	7,5
EO tras 1 año GH (años)	5,5	1,9	3,2	10
IMC tras 1 año GH (DE)	-0,8	0,5	-1,8	0,2

Conclusiones
Existe un incremento estadísticamente significativo de la talla y la velocidad de crecimiento tras 12 meses de tratamiento con GH en los niños PEG con talla baja. Se aprecia leve aumento de la insulina y triglicéridos tras un año de tratamiento, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. No presentan repercusión en el metabolismo hidrocarbonado ni dislipemia. No se detecta hipertensión arterial ni otros efectos secundarios. Así, el tratamiento con GH es eficaz y seguro en este grupo de pacientes.

SP2/d2d3-053 *Crecimiento*
EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE DOS AÑOS EN NIÑOS PREPUBERALES CON DÉFICIT DE GH, TALLA BAJA IDIOPÁTICA Y PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

Escuer Morell, M.[1], Bosch Muñoz, J.[1], Llena Isla,P.[1].

[1] Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Objetivos
El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con GH durante 1 o 2 años mediante la valoración del incremento de talla (ΔDE) y la velocidad de crecimiento (VC) en pacientes con déficit de hormona de crecimiento (DGH), talla baja idiopática (TBI) y pequeños para la edad gestacional (PEG) en nuestra población a estudio. Como objetivo secundario identificar los pacientes con poca respuesta al tratamiento con GH.

Material y métodos
Se realizó un estudio con un diseño observacional transversal en niños y niñas de 2 a 14 años con Tanner 1 y talla inferior a -2DE, que cumplían los criterios diagnósticos de DGH, TBI y PEG y que fueron visitados en las consultas externas de endocrinología pediátrica del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida y recibieron GH a 0.035 mcg/kg/dia durante 1 o 2 años entre 2013 y 2018. Se incluyeron en el grupo DGH a los pacientes con al menos un test de estímulo de GH (glucagón-propranolol y/o ejercicio-propranolol) con un pico de GH <7.4 ng/ml. En el grupo con TBI se incluyeron los pacientes que tuvieron un pico de GH >7.4 ng/ml en los dos test de estímulo y un aumento de al menos un 50% del IGF-1 basal tras el test de generación de IGF-1. En el grupo PEG se incluyeron los pacientes nacidos PEG que a los 4 años tenían una talla inferior a -2.5 DE. Se consideró una respuesta pobre al tratamiento según dos posibilidades; un ΔDE < 0.5DE o ΔDE < 0.3 DE al año del tratamiento. Se excluyeron los pacientes con enfermedades crónicas, síndromes conocidos que cursen con talla baja, pacientes con talla baja disarmónica y alteraciones del gen SHOX. Los datos auxológicos fueron recogidos en el momento basal, al año y a los 2 años de tratamiento (±2 meses) ajustados en DE según el estudio transversal de crecimiento 2010.

Resultados
Se estudiaron 65 pacientes (39 niños y 26 niñas) diagnosticados de DGH (23 pacientes, 35.4%), TBI (16 pacientes, 24.6%) o PEG (26 pacientes, 40%) con una edad media de 6.6 ± 2.4 DE. El primer año de tratamiento en el grupo DGH la VC (cm/año) fue de 9.11 ± 1.94 y el ΔDE de +0.78 ± 0.36. En el grupo TBI la VC fue de 8.31 ± 1.22 y el ΔDE de +0.61 ± 0.27 y en el grupo PEG de 8.21 ± 1.71 y +0.59 ± 0.33 DE respectivamente. El segundo año la VC y el ΔDE fueron inferiores. No se objetivaron diferencias significativas entre las tres series clínicas ($p<0.05$). Los pacientes que tuvieron un ΔDE < 0.5DE fue de 21.7% (5) de los pacientes con DGH, un 31.2% (5) de los TBI y un 38.5% (10) de los PEG. Los pacientes que tuvieron un ΔDE < 0.3DE fueron el 4.3% (1) de los DGH, el 0% (0) de los TBI y el 15.4% (4) de los PEG.

Conclusiones
La mayoría de los pacientes con DGH, TBI y PEG han presentado una buena respuesta al primer año de tratamiento con GH objetivado por un aumento de la VC y ΔDE. Los pacientes con DGH han sido los que han obtenido mejor respuesta al tratamiento. No se han evidenciado diferencias entre grupos en estas variables. Existe una pequeña proporción de pacientes en las tres series clínicas que no han respondido al tratamiento con GH y es importante analizarlos para comprender su escasa respuesta. Por tanto, son necesarios más ensayos aleatorizados con muestras más grandes y multicéntricos que analicen la escasa respuesta al tratamiento.

SP2/d2d3-054 *Crecimiento*
EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO HASTA TALLA ADULTA EN UNA POBLACIÓN PEQUEÑA PARA LA EDAD GESTACIONAL CON TALLA BAJA QUE RECIBE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

López Andrés, N.[1], Sevilla Ramos, M.P.[1], De Arriba Muñoz, A.[2], Gilarte Herrera, C.E.[1], Alija Merillas, M.J.[1], Bueno Lozano, M.G.[3].

[1] Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara. [2] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [3] Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Objetivos
Los objetivos del trabajo son describir las características clínicas de una población pequeña para la edad gestacional (PEG) con talla baja que recibe tratamiento con hormona de crecimiento (GH), así como estudiar la eficacia de dicho tratamiento a largo plazo (talla adulta).

Material y métodos
Se realiza estudio descriptivo y analítico observacional retrospectivo de una muestra de 15 pacientes PEG que alcanzan la talla adulta tras completar tratamiento con GH según los criterios requeridos por el Comité Asesor de Hormona del Crecimiento, durante el período Enero 2008-Octubre 2018. Los parámetros estudiados son la edad, sexo, talla genética, edad ósea (EO), antropometría previa al inicio del tratamiento, al año y al segundo año de iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo. Se analiza la eficacia del tratamiento en cuanto a ganancia de talla final en desviaciones estándar (DE) respecto a la talla inicial y respecto a la talla genética. Se emplea Microsoft Excel 2003 y SPSS 22.0 para la recogida y análisis de datos.

Resultados
Se estudia una muestra de 15 pacientes PEG, siendo 9 varones y 6 mujeres. La edad media de inicio del tratamiento con GH es 6,1 ± 2 años, con una edad ósea de 4,5 ± 1,7 años. La talla previa al inicio del tratamiento es de -2,9 ± 0,4 DE, produciéndose un incremento de la talla de 0,7 ± 0,2 DE tras el primer año de tratamiento. Se inicia la pubertad en las mujeres a una edad de 10,7 ± 0,9 años, con edad de la menarquía a los 12,8 ± 1 años; presentando un brote de crecimiento puberal de 15,7± 5,6 cm . Los varones inician la pubertad a una edad de 12,1 ± 1,3 años, con un brote puberal de 19,2 ± 8 cm. Se finaliza el tratamiento en las mujeres con edad cronológica de 14 ± 0,6 años y talla adulta 152,3 ± 7,1 cm. Los varones finalizan el tratamiento con 15 ± 1,5 años y talla adulta 162,9 ± 7,2 cm. De forma global, se produce una ganancia de talla total tras completar el tratamiento de 2,1 ± 0,8 DE respecto a la talla inicial, alcanzando su talla genética el 93% de los pacientes de la muestra. (Tabla 1. Resultados de la muestra).

Tabla 1. Resultados de la muestra.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad cronológica inicio GH (años)	6,1	2,0	4,0	11,4
Edad ósea inicio GH (años)	4,5	1,7	2,5	9,0
Talla inicio GH (DE)	-2,9	0,4	-3,9	-2,5
Talla genética (DE)	-1,1	0,6	-2,1	0,1
Diferencia con TG inicio GH (DE)	-1,8	0,7	-2,8	-0,4
Peso inicio GH (DE)	-1,7	0,5	-2,0	0,0
IMC inicio GH (DE)	-0,6	0,7	-1,5	1,3
VC inicio GH (DE)	-1,0	2,1	-6,1	1,5
VC primer año GH (DE)	2,5	1,0	0,3	4,2
Incremento de talla primer año GH (DE)	0,7	0,2	0,3	1,1
Incremento de talla segundo año GH (DE)	0,4	0,2	0,1	0,8
Duración del tratamiento con GH (años)	8,3	1,9	5,0	11,1
Edad fin de tratamiento GH (años)	14,6	1,3	12,4	17,4
Talla adulta (DE)	-0,8	1,0	-2,5	1,0
Peso adulto (DE)	-0,5	1,0	-1,2	2,5
IMC adulto (DE)	-0,2	1,0	-1,4	2,2
Ganancia de talla desde inicio de GH (DE)	2,1	0,8	1,0	3,6
Ganancia de talla respecto a TG (DE)	0,3	1,1	-1,5	2,3

Conclusiones
Los pacientes PEG con talla baja presentan buena respuesta al tratamiento con GH a largo plazo. Se aprecia menor brote puberal que en los niños sin antecedente de PEG, pero presentan mejoría de la talla adulta en DE respecto a la talla inicial y alcanzan su talla genética la mayoría de los pacientes.

SP2/d2d3-055 *Crecimiento*
FLOATING HARBOR: UNA RARA CAUSA DE TALLA BAJA

Fernandez Rosales, N.[1], Luzon Avivar, A.[1], Momblan De Cabo, J.[1], Gomez Llorente, J.L.[2], García Escobar, I.[1].

[1] Hospital Torrecárdenas, ALMERIA. [2] Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción
El síndrome de Floating Harbor (FHS) es una enfermedad de una escasa prevalencia caracterizada por retraso en la mineralización y crecimiento óseo retardado. Hay series de casos publicadas de unos 100 pacientes. Se presenta con talla baja (edad ósea retrasada por enlentecimiento en la mineralización ósea y talla por debajo del percentil 3 (-2 a -4 SD) así como características craneofaciales típicas: forma triangular de la cara, nariz prominente, ojos hundidos, pestañas largas, boca ancha con labio superior más delgado. Retraso mental y otras anomalías esqueléticas (alteraciones dentales, cuello corto, braquidactilia y clinodactilia del 5º dedo) han sido asociadas a este síndrome. Se debe a la mutación heterocigótica en el exón 34 del gen SRCAP 16p11.2 (con dos mutaciones recurrentes: Arg2444* y Arg2435*). Su herencia es autosómica dominante, aunque la mayoría de los casos son presentaciones de novo. El diagnóstico prenatal es posible para familias con diagnóstico previo. El tratamiento es sintomático (atención temprana, educación especial y seguimiento). La terapia con la hormona del crecimiento (HGH) puede resultar beneficiosa en algunos pacientes (los datos sobre el uso de HGH en FHS son limitados). A pesar de la baja estatura y las dificultades de aprendizaje, presentan un excelente pronóstico con buena calidad de vida.

Caso clínico
Niña de 2 años y 8 meses derivada a consulta de endocrinología por baja estatura. En seguimiento previo en neurología por retraso psicomotor, iniciando tratamiento en centro de atención temprana a los 18 meses. AF: sin interés. AP Embarazo controlado. Diagnóstico prenatal de CIR. Serologías, VIH y SGB negativo. EG 35+1 semanas , cesárea por sospecha de CIR y nalgas. APGAR 10/10/10. Antropometría neonatal: Peso: 1760 gr (p5, -1.7 DE). Longitud: 42 cm (p3, -2.04 DE). 1ª antropometría en consulta (2 años y 8 meses): Peso: 5.67 kg (p<1, -4.04 DE). Talla: 65 cm (p<1, -4.59 DE). IMC: 13.42 % (p<1, -2.79 DE). Frente abombada, mamilas separadas, retrognatia leve con ojos hundidos. Hi-

pertrofia amigdalar (Posterior amigdalectomía con adenoidectomía). Resto de la exploración sin hallazgos. Inicialmente seguimiento en consulta para valorar velocidad de crecimiento. En posteriores revisiones edad ósea muy retrasada con respecto a edad cronológica, peso, talla y velocidad de crecimiento con percentiles < 1 (OMS 2006/2007) sin recuperación posterior de talla y peso a los 3 años. Se inicia protocolo previo a administración de HGH con control analítico, cariotipo y arrays normales. RMN cerebral: displasia cortical focal tipo I (resto de exploración sin hallazgos). Siguiendo las indicaciones aprobadas por la Junta de Andalucía para pacientes con criterios CIR, se autoriza tratamiento con HGH en julio de 2017. Dada la escasa respuesta, ampliamos estudio genético de talla baja encontrando la mutación SRCAP c 7330C>T, P (Arg2444*) con un patrón de herencia dominante compatible con FHS. Antropometría (5 años y 6 meses) Peso: 9,7kg (p<1, - 2.9DE). Talla: 89.1 cm (p<1, - 5.35 DE). IMC: 12.22% (p5, - 1.68 DE). Velocidad de crecimiento: 5.8cm/año p21, -08.81DE). La dudosa respuesta a tratamiento plantea la retirada del mismo en próxima revisión.

Conclusiones

Presentamos el caso de una niña de 2 años con talla baja secundaria al síndrome de Floating Harbor (FHS) con un característico retraso de la edad ósea y anomalías faciales que podrían orientar nuestro diagnóstico. El estudio genético es el gold estándar para su diagnóstico. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este sería uno de los pocos casos descritos en España. El tratamiento es sintomático y el uso de HGH podría beneficiar a estos pacientes, aunque serían necesarios más estudios para recomendar su uso.

SP2/d2d3-056 *Crecimiento*

HIPOCRECIMIENTO SIN RESPUESTA A GH: SÍNDROME DE SILVER RUSSELL «DE LIBRO»

Arteta Sáenz, E.[1], Blanco Barrio, A.[1], Puente Ubierna, L.[1], Menendez Bango, C.[1], Morante Martinez, D.[1], Cilla Lizarraga, A.L.[1].

[1] Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

Introducción

El síndrome de Silver-Russell es una enfermedad genética rara con una incidencia de 1:3000-1:10.000 recién nacidos vivos. Destaca un hipocrecimiento que se inicia desde el periodo prenatal. Asocian rasgos faciales característicos (frente prominente con micrognatia y cara triangular con amplia boca), asimetría de extremidades, alteraciones renales y genitales. Presentan dificultades en la alimentación y/o problemas de aprendizaje, entre otros. Pueden asociar retraso mental que suele ser leve. El diagnóstico es clínico según los criterios definidos por Dias y colaboradores (2011) ya que en más del 50% no se logra identificar el mecanismo molecular. En el 50% restante se asocia a alteraciones en los cromosomas 11 o 17 o disomía del 7, con una herencia muy heterogénea. Se debe hacer un diagnóstico diferencial con otros síndromes que cursan con talla baja como son el síndrome de Dubowitz y otras displasias óseas Se recomienda un diagnóstico precoz para iniciar intervención temprana y multidisciplinar de estos pacientes y poder dar un adecuado consejo genético a los familiares. Descripción del caso Presentamos el caso de un varón de 13 años y 6 meses actuales en seguimiento en consultas de Endocrinología Infantil desde los 3 años. Antecedentes perinatales de prematuridad (35SEG) y CIR severo con peso de RN de 1220gr (p<1; -3.58 DE) y talla de 39 cm (p<1, -3.86DE). No antecedentes familiares de interés, con talla genética de 175+/-5cm. Durante los primeros años de vida no realizó el catch-up adecuadamente, por lo que a los 3 años de edad es derivado a nuestras consultas con una talla baja patológica de 76cm (p<1,-6.4DE). Asocia también un fenotipo peculiar con macrocefalia aparente, macizo facial pequeño, cara triangular, boca grande, manos pequeñas, dedos afilados, clinodactilia, malposición dentaria y escaso panículo adiposo. Presenta un importante trastorno de alimentación, con dificultades para la masticación y desnutrición crónica. Desde la primera infancia destaca también un importante retraso del lenguaje/madurativo/social a pesar del seguimiento en atención temprana. Fue valorado en centro de Autismo donde no pueden descartar TEA. Durante el seguimiento clínico no se evidencia ningún dato de mejoría, presentando un test de clonidina normal. Por ello a la edad de 4 años y 11 meses se inicia tratamiento con la hormona de crecimiento (a dosis máxima de 0.05 mg/kg/día). La primera edad ósea realizada presentaba un retraso en la maduración ósea de aproximadamente 3 años. El tratamiento con GH se mantiene durante 3 años y 10 meses sin presentar ninguna mejoría clínica, con una ganancia de 0.51 SDS y con una talla tras el tratamiento de 108cm (-4.87DE). Realizado cariotipo que resulta 46XY, estudios genéticos normales y arrays donde se hallan dos delecciones de significado incierto. Pendiente resultado de un nuevo panel genético. Inicio puberal en torno a los 11 años, actualmente se encuentra en estadío III de Tunner con testes de 10-12 cc y con una velocidad de crecimiento adecuada de 8-8.5 cm/año (p27,-0.63DE), en relación al estirón puberal. Talla de 138.6cm (p<1, -2.84DE), con 13 años y 6 meses. La edad ósea actualmente es similar a la cronológica.

Conclusión

El síndrome de Silver Russell es una entidad rara que debe tenerse en cuenta ante un hipocrecimiento llamativo desde la época prenatal que se continúa en la etapa postnatal. Asocia rasgos faciales

típicos. El diagnóstico es complejo puesto que, aunque tiene una base genética, no se conocen todavía los mecanismos causantes. El manejo debe ser multidisciplinar y de inicio temprano, con especial atención a la parte nutricional. La terapia con GH en estos casos, no suele ser eficaz, tal y como se objetiva en nuestro paciente.

SP2/d2d3-057 *Crecimiento*

LIQUEN ESCLEROSO VULVAR: LA COMORBILIDAD OLVIDADA DEL SÍNDROME DE TURNER

Agudo Montore, P.[1], Jiménez Moreno, M.[1], Sánchez Ruiz, D.[1], Navarro Moreno, C.[1], Gómez Gila, A.[1], García García, E.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción

El liquen escleroso es una lesión de la piel que alterna áreas atróficas (hipopigmentadas) con otras hiperplásicas (pápulas coloreadas confluentes) y escoriaciones por rascado. Histológicamente se encuentra infiltración linfocítica de la dermis media, hialinización de la dermis superficial e hiperqueratosis de la epidermis. Casi siempre aparece en la región anovulvar, pero puede ocurrir en cualquier piel, nunca en mucosas. Se manifiesta con prurito y quemazón, aunque en ocasiones es asintomática. Su incidencia se estima en 14 por 100.000 mujeres /año. Se puede presentar en cualquier edad, pero hay dos picos: prepuberal y peri-postmenopausia. En el 80% de los casos se asocia a déficit estrogénico. Su patogenia es desconocida y, además de la asociación al déficit hormonal, un 22% de los casos lo hacen con patologías autoinmunes y un 75% presentan anticuerpos frente a la proteina 1 de la matriz extracelular de la dermis. El tratamiento de elección es un corticoide local de alta potencia (clobetasol en crema) durante 4-6 semanas. Por su curso en brotes, no se puede hablar de curación sino de remisión, requiriendo a veces mantenimiento con corticoides más suaves para evitar los mismos. Como complicaciones crónicas se describen fusión o atrofia de los labios menores, de la cubierta del clítoris y cierre del orificio vaginal, así como riesgo de carcinoma de células escamosas a largo plazo hasta en un 12%, por lo que en casos refractarios y atípicos está indicada la biopsia. Descripción de los casos. En una consulta en la que se han visto en los últimos doce años 15 niñas con síndrome de Turner (ST) y la inspección vulvar se realiza de forma sistemática hemos encontrado dos casos, la primera con cariotipo 45X0 y la segunda 45X0/46XX, que han presentado liquen vulvar con 4 y 11 años respectivamente. Ambas estaban en tratamiento con hormona del crecimiento de los 3 años y presentaban elevación de gonadotropinas desde la primera infancia, sin haber recibido aún ningún estrógeno ni oxandrolona. La primera niña no tiene por el momento ninguna morbilidad asociada y la segunda es celíaca. Ambas se han tratado con clobetasol local con buena respuesta.

Conclusiones

La asociación entre ST y liquen escleroso está bien documentada en la bibliografía de adultos y niños. En una serie de 133 mujeres de todas las edades con ST, el 17% lo tienen, la mitad de ellas asintomático. Su presencia se asocia con la de otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis y hepatitis (1). Por otra parte, en una revisión de 32 niñas con liquen escleroso, 11 tenían disgenesia gonadal (ST, disgenesia gonadal pura y síndrome de Swyer) (2). Sin embargo, la principal Guía de Práctica Clínica no recoge esta patología entre las comorbilidades del ST (3). Dada su relativa frecuencia en estas niñas y mujeres, el hecho de que pueda cursar de forma asintomática y el riesgo de complicaciones incluso malignas, pensamos que la inspección vulvar es imprescindible en el seguimiento del ST. Bibliografía 1. Chakhtoura Z, Vigoureux S, Courtillot C, Tejedor I, Touraine P. Vulvar lichen sclerosus is very frequent in women with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1103-4. 2. Torok E, Orley J, Goracz G, Daroczy J. Lichen sclerosus et atrophicus in children. Mod Probl Paediat 1975; 17:262271. 3. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017;177:G1-70.

SP2/d2d3-058 *Crecimiento*

MUTACIÓN DEL GEN ACAN CAUSANTE DE TALLA BAJA FAMILAR SIN ADELANTO DE LA EDAD ÓSEA Y CON ESCASO CRECIMIENTO PUBERAL

Pérez Segura, P.[1], Gavela Pérez, T.[1], Mejorado, F.J.[1], Blanco, F.[1], Trujillo, M.J.[1], Soriano, L.[1].

[1] Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción

El gen ACAN codifica la proteína central proteoglicada cartílago-específica (agrecano) que se expresa fundamentalmente en la matriz del cartílago de crecimiento. Mutaciones del gen ACAN se han relacionado con distintos grados de afectación ósea y crecimiento. Mutaciones en homocigosis pueden originar una afectación grave como la displasia espon diloepimetafisaria,mientras en heterocigosis pueden manifestarse como ligera afectación de talla adulta (» – 2,8 SDS) sin mayor expresividad clínica. Así, desde la primera descripción en 2014, se ha relacionadoel gen ACAN con formas de talla baja de herencia autosómica dominante y edad ósea avanzada.

Descripción del caso
Remitida a la consulta de endocrinología infantil a los 7 años 10 meses para valoración de posible pubarquia. Antecedentes familiares: padres españoles no consanguíneos. Madre 150 cm (-1,96 SDS), menarquia a los 14 años, obesa. Padre 170 cm, normopeso. Abuela materna » 145 cm y obesa. Antecedentes personales: Embarazo normal. Parto a las 36 semanas por cesárea con la siguiente antropometría: PRN 3100 g (+1,46 SDS), LRN 47 cm (+0,2 SDS). Evaluada en otro centro a los cinco años por retraso del lenguaje: a) hemograma, bioquímica y función tiroidea dentro de la normalidad; b) cariotipo 46, XX normal; c) estudio microdeleción 15q11-13 sin alteraciones. Examen físico (7 años 10 meses): Talla 113 cm (-2,33 SDS) IMC: 24,6 (+ 3,54 SDS) Relación braza/talla: 100%. Talla sentado/talla: 51%, Estadio puberal Tanner I (S1, Aa, pubarquia incipiente). Pruebas complementarias iniciales: Edad ósea (EO) acorde a edad cronológica (EC). Hemograma y bioquímica general sin alteraciones. Lipidograma y metabolismo hidrocarbonadonormales. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos. Estudio hormonal: Función tiroidea, andrógenos basales y cortisol libre urinario sin alteraciones. Eje somatotropo: IGFBP-3: 3,27 µg/ml (1,37-3,53) e IGFI: 140ng/ml (36-191). Ecografía abdominopélvica: quiste esplénico de 14 mm. Útero y ovarios prepuberales. Sin alteraciones suprarrenales. Evolución: Crecimiento: 9 años 11 meses:123,3 cm (-2,18 SDS). Relación braza/talla: 101 %. Relación talla sentada/talla: 50,2%. 11 años 4 meses: 130,5 cm (-2,07 SDS) y EO 11 años. Tanner I (S1, P2, Ab). Importante adipomastia. 12 años 4 meses: 136,6 cm (-2,03 SDS) y EO de 13 años. 13 años 5 meses: 141,3 cm(-2,23 SDS). Hemograma y bioquímica general sin alteraciones. Glucosa 84 mg/dl, insulina basal 13,3 µUI/ml (<25), HbA1 C 4,8%. Acs antitransglutaminasa IgA negativos. IgA normal. Función tiroidea normal. IGF-I 275 ng/ml (191-496) e IGFBP-3 4,64 µg/ml (3,3-10) 15 años 5 meses:142,4 cm (-2,9 SDS). Relación braza/talla: 100%. Pubertad: imposibilidad de documentar Tanner II por presencia de adipomastia. Menarquia a los 12 años y 4 meses. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: WISC-IV: CI 85. Tratamiento con metilfenidato desde los nueve años. Obesidad: incremento progresivo de IMC, peor control a los 15 años 5 meses con IMC de +3,6 SDS. Quiste esplénico: disminución del tamaño del mismo. A los 15 años 5 meses 3 x 1 mm. Estudio genético: Atendiendo al fenotipo clínico y perfil bioquímico, se realiza estudio de secuenciación masiva mediante exoma clínico filtrado por un panel virtual de genes: SHOX, ACAN, NPR2, NPPC. De esta forma, se encontró, una variante heterocigota probablemente patogénica p.Gly277Valfs*49 en el gen ACAN(cromosoma 15), heredada de su madre.

Conclusiones
La ausencia de adelanto de la EO con respecto a la EC no debe excluir el estudio del gen ACAN ante una talla baja con patrón de herencia autosómico dominante, especialmente, si existe escaso crecimiento puberal. En la literatura no parece que las mutaciones del gen ACAN puedan relacionarse con mayor prevalencia de obesidad y de trastornos del aprendizaje.

SP2/d2d3-059 *Crecimiento*
NIÑO PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL (PEG) NO RESPONDEDOR A HORMONA DE CRECIMIENTO, ¿QUÉ HACER?

Díaz Fernández, P.[1], Carlone Martín, J.[1], Pascual Moreno, P.[1], Guerrero Rico, A.[1], García Morán, A.M.[1], Martín Fernández, R.[1].

[1] *Hospital Virgen del Puerto, Plasencia.*

Introducción
Mutaciones en heterocigosis en el gen ACAN han sido descritas como la 2ª causa más frecuente de talla baja idiopática (TBI) monogénica, aunque también pueden ser causa de displasia esquelética leve y talla baja (TB) desproporcionada. El gen ACAN codifica el agrecano, principal proteoglicano del cartílago de crecimiento y del cartílago articular. Puede asociar osteoartritis de inicio temprano, osteocondritis disecante y enfermedad degenerativa del disco intervertebral. Además se relaciona con pobre respuesta a hormona de crecimiento (GH) y escaso estirón puberal.

Descripción y evolución
Paciente en tratamiento con GH desde los 6 años de edad, bajo indicación PEG/CIR sin crecimiento recuperador. Embarazo de curso normal y parto a término. Apgar 8/9. Somatometría al nacimiento: peso 2620 g (-2,12DE), longitud 46,5 cm (-2,47DE), perímetro cefálico 34 cm (-1,22DE) (Estudio Transversal Español 2008). Talla media parental: 169,47 cm (-1,25 DE). Talla materna: 151.3 cm (-1,57 DE) y paterna 169.8 cm (-0,96 DE) (Estudio Semilongitudinal Orbegozo 1988). Proporciones corporales de progenitores y probando normales. Derivado a Endocrinología Pediátrica a los 6 años por talla baja, presenta edad ósea (EO) acorde y fenotipo normal, armónico. Se inicia tratamiento con GH a 0,035mg/kg/día. El 6º año de tratamiento, con edad ósea y cronológica 12,6 años y Tanner 3, se objetiva enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (VC) a 2,5 cm/año (-2,9DE). No responde a un aumento de dosis, hasta 0,05mg/kg/día, siendo la VC el 7º año de -3,1 DE. Reevaluación analítica normal y buena adherencia al tratamiento. Se amplía estudio mediante panel de secuenciación de 85genes asociados con TB y resulta portador heterocigoto de dos cambios de significado clínico incierto en el gen

ACAN (secuencia de referencia HGMD professional): Variante NM_013227.3:c.2266G>T;NP_037359.3:p.G756W (no descrita previamente, el análisis in sillico con el software Human Splicing Finder predice ruptura del sitio dador y alteración en el splicing) y Variante NM_013227.3:c.7378G>A;NP_037359.3:p.G2460R (mutación missense, descrita en la base de datos dbSNP, no hay evidencia acerca de su implicación clínica. El análisis in sillico (SIFT, Mutation Taster, SVM, Provean Pred y PolyPhen2) es contradictorio). Las variantes encontradas fueron validadas por secuenciación Sanger tanto en el probando como en los progenitores, para segregar la mutación. El cambio c.7378G>A (p.G2460R) se encuentra en el padre pero c.2266G>T (p.G756W) no está presente en ninguno de su progenitores, por lo que sería compatible con que fuese de novo en nuestro paciente.

Año de evolución	Edad decimal	Talla		Velocidad crecimiento		Edad ósea	Pronóstico talla		Volumen testes (cc)
		cm	DE	cm/año	DE		cm	DE	
Inicio	6,23	99	-3,9	5,5	0,7	6aa 6m	151,6	-4	2
1º año	7,45	108,2	-3,1	7,5	2	7aa 9m	152,6	-3,9	2
2º año	8,49	114,9	-3,1	6,4	1,1	9	152,7	-3,8	2
3º año	9,27	119,2	-2,9	5,4	0,3	10	152	-3,9	3
4º año	10,33	124,9	-2,5	5,4	0,6	11	155,3	-3,4	3
5º año	11,71	131,2	-2,6	4,1	-0,7	12	157,3	-3,1	3,5
6º año	**12,65**	133,6	-2,9	**2,5**	**-2,9**	**12aa 9m**	156,6	-3,2	**6**
7º año	13,54	137,2	-3	**4**	**-3,1**	13aa 6m	154	-3,6	6,5
8º año	14,55	144,4	-3	7	-1,7	14aa 3m	155,7	-3,4	11

Estudio Español Crecimiento 2010. Pronóstico talla adulta: método Bayley-Pinneau. aa años, m meses.

Conclusiones

Ante la falta de respuesta a GH debe reevaluarse al paciente y plantear otras posibilidades diagnósticas. El cambio c.2266G>T (p.G756W) es una variante no descrita previamente en literatura ni bases de datos y no permite confirmar ni descartar el diagnóstico, pero al ser de novo, podría explicar la clínica del paciente. El diagnóstico tardío ha impedido valorar otras opciones de tratamiento, pero permitirá realizar consejo genético e informar de comorbilidades.

SP2/d2d3-060 *Crecimiento*

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO A TALLA ADULTA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

Arciniegas, L.[1], Vega, E.[1], Mogas, E.[1], Campos, A.[1], Clemente, M.[1], Yeste, D.[1].

[1] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción

La eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en pacientes afectados de síndrome de Noonan (SN) está sujeta a debate. En las series publicadas de pacientes tratados con GH existe una gran variabilidad en la respuesta obtenida. La ganancia estatural a talla adulta (TA) es muy amplia y varía entre +0.4 y + 1.7 DE. El genotipo y la dosis utilizada de GH son los factores que parecen ejercer una influencia más directa en la respuesta observada. Los pacientes con variantes genéticas del gen PTPN11 muestran peor respuesta y los pacientes tratados con dosis terapéuticas (0,042-0,066 mg/kg/d) los que consiguen mayor ganancia estatural. OBJETIVOS: Evaluar a TA la ganancia estatural alcanzada en un grupo de pacientes con SN con indicación de tratamiento con GH por deficiencia aislada de GH o por antecedente de pequeño para la edad gestacional y sin crecimiento recuperador (PEG).

Pacientes y metodos

De una cohorte de 167 pacientes diagnosticados de SN, se ha evaluado la evolución auxológica a TA de un grupo de pacientes (n=20) diagnosticados en la etapa prepuberal de deficiencia aislada de GH o PEG (n=1). De ellos, 15 pacientes (2varones y 13 mujeres) han completado el tratamiento hasta llegar a TA, a 3 pacientes se les interrumpió el tratamiento después de 1.4 (± 0,2)- años por falta de eficacia. No se notificaron efectos adversos atribuibles a la GH durante el tiempo de seguimiento. Dos pacientes están en curso de tratamiento con GH. Distribución de variantes genéticas: PTPN11: n=6 (40%), RAS: n=2 (13,2%), RIT1n=1 (16,7%), sin confirmación genética en 6 pacientes. Dosis media de GH utilizada: 0.029 ± 0.4 mg/kg/día. Comparación tallas con patrones del Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 2017. El 76% de los pacientes presenta cardiopatía asociada, siendo la estenosis pulmonar (47%) la más frecuente y el 11% diversos grados de afectación esquelética.

Resultados

La Tabla 1 muestra la edad de inicio del tratamiento con GH, tiempo de tratamiento con GH, la evolución auxológica de los pacientes a talla adulta, edad de inicio del brote puberal, edad de menarquia en mujeres, la ganancia estatural obtenida y la diferencia de la talla final con la talla media parental.

n=15	Edad inicio GH (años)	Tiempo Tto. GH (años)	Talla Inicio GH (DE)	Edad Inicio brote puberal (años)	Talla inicio brote puberal (DE)	Edad menarquia (años)	Talla final GH (DE)	Δ Ganancia Talla (DE)	Talla final-Talla parental
Hombres (n=2)	9,3 (±7,4)	9,3 (±8,06)	-4,35 (±1)	13,3 (±0,28)	-2,99 (±2,2)	-	-3,62 (±0,67)	+0,73	-1,66 DS (±0,63)
Mujeres (n=13)	8,5 (±2,6)	4,26 (±2,6)	-3,37 (±1,04)	12,02 (±1,46)	-3,36 (±0,87)	14,07 (±1,68)	-2,80 (±0,98)	+0,53	-1,84 DS (±0,63)

Conclusiones

La eficacia del tratamiento con GH a TA en nuestra serie de pacientes afectados de SN y diagnostica-

dos de déficit de GH en etapa prepuberal es muy heterogénea y puede considerarse como moderada.

SP2/d2d3-061 *Crecimiento*

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE PRADER WILI

De Mingo Alemany, M.C.[1], Herrero García, A.[1], Farollch, F.[1], León Cariñena, S.[1], Moreno Macián, F.[1].

[1] Hospital universitario y politécnico La Fe, Valencia.

Objetivos

Revisar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes con síndrome de Prader Willi en un hospital terciario.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo. Se revisan las historias clínicas de pacientes con Síndrome de Prader Willi tratados con hormona de crecimiento en nuestro hospital en los últimos 10 años Estudio descriptivo. Las variables continuas normales se describen con media y desviación estándar. Las no normales con mediana y cuartiles.

Resultados

En los últimos 10 años se han seguido a 17 pacientes con Síndrome de Prader Willi en nuestro centro, pero solo 11 han recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Los pacientes no tratados tienen un diagnóstico reciente, talla final alcanzada, o bien existe un rechazo familiar a la terapia. Todos los pacientes tratados tuvieron hipotonía en periodo neonatal y dificultad en la alimentación. Todos tienen el fenotipo característico (frente estrecha, ojos almendrados, labio superior invertido, acromicria). Todos tienen un coeficiente intelectual bajo y alteraciones conductuales, y todos asocian hipogonadismo. 6 de estos pacientes son mujeres y 5 hombres. Solo 2 pacientes son obesos antes del inicio de la terapia, y dos son obesos en el momento actual. La tabla resume las características antropométricas antes y después del tratamiento con hormona de crecimiento. Los pacientes 1,2,5,7,8,9 y11 tienen una deleción de la región 15q11-q13 de origen paterno. Los pacientes 3,4,6 y 10 tienen una disomía uniparental 15q11-q13 de origen materno. La edad media al comienzo del tratamiento es de 5.58 años (DS 2.15. La talla al inicio del tratamiento tiene un media de 102.34 cm (DS 15). El Z score de talla al inicio del tratamiento tiene una media de -2.59 (DS 1.19). El Z score de talla diana de estos pacientes tiene una media de -0.39 (DS 1.40). La mediana de velocidad de crecimiento antes de iniciar tratamiento es 3.99 cm/año. La media de índice de masa corporal (IMC) al inicio de la terapia es 18.18 Kg/m2 (DS 3.54). Tras 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento la talla media es 113.18 cm (DS 15.47), Z score talla media -1.46 (DS 1.11), velocidad de crecimiento media 10.71 cm/año (DS 1.74), IMC media 17.11 (DS 3.12). El Z score de talla de nuestro pacientes tras 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento mejora 1.12 de media (0.45 DS).

Conclusiones

Todos nuestros pacientes tienen una ganancia de Zscore de talla superior a 0.5 tras 1 año de tratamiento. La mayoría de nuestros pacientes con Sr de Prader Willi no son obesos, lleven o no tratamiento con hormona de crecimiento.

CASO	Sexo	Zscore talla diana	Zscore talla inicio GH	Zscore talla tras 1 año GH	Ganancia de Zscore de talla tras 1 año	Talla final	Z score IMC al inicio	Zscore IMC actual
1	Mujer	-0.45	-4.14	-2.57	1.57	171.5	2.79	0.17
2	Mujer	2.7	-0.59	0.73	1.32	-	1.17	0.83
3	Mujer	0.24	-3.53	-3	0.53	-	-0.71	-0.48
4	Mujer	-1.78	-2.66	-0.95	1.71	144.5	1.42	2.7
5	Mujer	-0.22	-1.87	-1.23	0.64	156.3	0.76	-0.8
6	Mujer	1.3	-3.06	-1.85	1.21	162	-1.5	-0.31
7	Varón	0.01	-2.73	-1.13	1.6	-	0.08	-0.04
8	Varón	-1.56	-4.37	-2.78	1.59	-	0.67	0.77
9	Varón	-1.44	--2.74	-1.97	0.77	165	-0.35	-0.49
10	Varón	-0.45	-1.07	-0.32	0.72	-	0.01	3.32
11	Varón	1.82	-1.8	-1.05	0.75	174	3.9	1.79

SP2/d2d3-062 *Crecimiento*

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN UNA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

González Jimeno, A.[1], Belmonte Pintre, Z.[1], Marbán Calzón, M.[1], Jiménez-Castellanos Holgado, L.[1], García Carreras, J.[1], Resa Serrano, E.[1].

[1] Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Objetivos

Analizar la respuesta al tratamiento a largo plazo de los pacientes pediátricos tratados con hormona de crecimiento (GH) desde la apertura de nuestra Unidad (Enero 2012) hasta Enero 2020.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes tratados con GH según indicaciones del Comité Asesor de GH. Su principal indicación es el déficit de hormona de crecimiento (DGH). Se recogieron datos: Sexo, indicación, talla diana, talla, peso, IMC, estadio puberal y velocidad de crecimiento al inicio y durante el seguimiento, con sus correspondientes desviaciones estándar (DS).

Resultados

Se obtuvieron datos de 60 pacientes, de ellos el 10% iniciaron tratamiento en otros centros, con se-

guimiento posterior en nuestro centro y un 5% se discontinuó el seguimiento por cambio de domicilio. Según sexos, el 40 % fueron mujeres y el 60 % varones. La indicación de GH fue: 1,5% síndrome de Turner (ST), DGH (54%) y 43 % pequeño para la edad gestacional (PEG) y otra indicación fuera de ficha técnica (1,5%). La edad media de inicio de tratamiento fue 7,29 años (±3,64 DS) y de 8,73 años (±3,96 DS) en los pacientes con déficit de GH y 5,30 años (±1,69 DS) en los PEG. La talla media al inicio del tratamiento se encontraba en -2,78 (±0,7 DS), siendo inferior en el PEG que en el DGH (-2,87 vs -2,70 DS) y mejor en el ST (-2,28 DS) aunque este último dato no es valorable al tener una sola paciente. Las DS en cuanto a peso e IMC fueron de -1,64 (±0,71 DS) y -0,47 (±1,59 DS). La talla diana media se encontraba en -0,91 (±1,08DS). El intervalo de edad al inicio del tratamiento: 1,69-15,45 años, siendo el 91 % de los pacientes prepuberales. En los estudiados por DGH se encontró RMN cerebral alterada en 37,5% de los casos (encontrándose hipoplasia hipofisaria en el 75% de los casos y de ellos el 40% presentaban el síndrome de interrupción del tallo hipofisario). La velocidad de crecimiento (VC) media al inicio fue de -1,93 (±0,81 DS) y de -0,38 (±1,09 DS) en el DGH y PEG, respectivamente, siendo la VC media a lo largo del seguimiento en ambas indicaciones del 2,46 (±1,98 DS). La dosis media de GH empleada fue 0,032 (±0,025) y 0,036 (±0,005) mg/Kg/día en los tratados por déficit de GH y PEG, respectivamente.

Conclusiones
El DGH y los PEG son las dos principales indicaciones de inicio de tratamiento con GH en nuestra Unidad. Los pacientes PEG son los que presentan una talla más baja al inicio del tratamiento y comienzan el tratamiento en edades más precoces. La velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento es más baja en los pacientes con DGH, siendo similar en ambas patologías a lo largo del seguimiento. Durante los años de tratamiento no se ha objetivado ningún efecto adverso grave 2º al tratamiento. Puede añadirse un máximo de 3 citas bibliográficas. Se puden añadir tablas.

SP2/d2d3-063 *Crecimiento*
REVISION DEL SINDROME DE TURNER Y SUS VARIANTES

Carmona Ruiz, M.[1], Fernandez Hernandez, E.[1], Amil Pérez, B.[1].

[1] Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla.

En el síndrome de Turner (ST) la monosomía total (XO) o parcial del cromosoma X no genera siempre fenotipos propios aunque tiende a tener más expresión clínica el grupo XO. Hemos revisado nuestra casuística y establecido el perfil clínico del grupo XO frente al resto de variantes.

Objetivo
analizar la presentación y evolución clínicas de 6 casos de ST diagnosticados en los últimos 2 años, comparando dos grupos: monosomía total (STt) o parcial (STp)

Metodología
fueron analizadas y comparadas las variables de 6 pacientes (motivo de consulta, edad, peso y longitud al nacimiento, edad al diagnóstico, cariotipo, fenotipo peculiar, patología asociada, tratamiento con hormona de crecimiento/GH, evolución de la talla) en los grupos STt y STp.

Resultados
edad al diagnóstico (18 meses - 13 años). Cariotipo XO (STt) 3 y mosaicismo (STp)3: 45X0/46XX (2), metafases de 45X0 ,46XX,47 XXX (1). Motivo de consulta: grupo STt talla baja (2) y diagnóstico prenatal (1). Grupo STp : talla baja (2) y la otra por amenorrea (1). Peso y la longitud al nacer: p5-10 (5) y <p3 (1, grupo STt). Fenotipo Turner: característico (3, grupo STt), ninguno (3 STp). Tratamiento con GH: 3 del grupo STt y 1 del STp (paciente con metafases de 45X0 ,46XX,47 XXX). La DS al inicio <-2,4 DS en todas. Hay talla final en tres: 151 cm (-1,6DS) en dos (STt) y de 153cm (-1,28 DS) en otra (STp). La paciente con amenorrea (STp) tenía talla final al diagnóstico, 143.7cm (- 2.32 DS). Patología asociada: hipotiroidismo autoinmune (1, STt).

Conclusiones
nuestra serie presenta la mitad de pacientes de por cada grupo (XO y mosaicismo) como ya está descrito. En Llos casos mosaico el fenotipo característico no estaba claro y el diagnóstico se hizo fundamentalmente por talla baja, que fue una constante en ambos grupos. La respuesta a la GH fue similar en ambos grupos. El caso con patología autoinmune asociada fue del grupo STt. En una de las pacientes mosaico, tratada con GH, se solicitó un segundo cariotipo para establecer el diagnóstico; lo que en ocasiones es necesario si hay sospechas fundadas.

SP2/d2d3-064 *Crecimiento*
SEGUIMIENTO DE UN GRUPO DE PACIENTES CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO AISLADA TRATADOS CON SOMATROPINA: EVOLUCIÓN AUXOLÓGICA, PONDERAL Y FACTORES IMPLICADOS EN LA RESPUESTA

Palomo Atance, E.[1], Castillo Velilla, I.[1], Martín Campagne, E.[1], Ballester Herrera, M.J.[1], García Cabezas, M.Á.[1].

[1] Hospital General Universitario De Ciudad Real, Ciudad Real.

Objetivos
Observar la evolución de la talla, la velocidad de crecimiento, el peso y el índice de masa corporal (IMC) en un grupo de pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento aislada (DGHa) y tratamiento con somatropina seguidos en nuestro centro. - Determinar qué variables se relacionan con una mayor ganancia de talla durante el tratamiento.

Material y métodos
Estudio longitudinal en pacientes con DGHa en tratamiento con somatropina (dosis entre 0,025 y 0,035 mg/kg/día) iniciado en el periodo 2010-2016 y mantenido durante al menos 3 años ininterrumpidamente. El diagnóstico de DGHa se realizó según los siguientes criterios: talla < -2 desviaciones estándar (DE) para edad y sexo según Estudio Transversal de Crecimiento de 2010, velocidad de crecimiento < -1 DE para edad ósea según valores de Ferrández et al durante al menos 6 meses, edad ósea retrasada al menos 1 año para edad cronológica, y valores de GH < 7,5 ng/ml en 2 pruebas de estímulo (hipoglucemia insulínica y clonidina). Variables recogidas: sexo, edad y estadio de Tanner al inicio del tratamiento y talla, velocidad de crecimiento, peso, IMC y edad ósea al inicio del tratamiento, al final del primer y segundo año y al final del seguimiento. Se realiza análisis estadístico con programa SPSS.

Resultados
21 pacientes (66% varones). Edad media al inicio del tratamiento de 7,22 +/- 3,15 años de los que todos salvo un caso presentaban estadio de Tanner 1. Seguimiento del tratamiento: 5,17 +/- 1,37 años. Los resultados más destacados se recogen en la tabla 1. Al final del estudio se observó una ganancia media de talla de 1,47 +/- 0,7, de modo que solo el 38% de los casos presentaban una talla inferior a -2 DE y el 72% mostraban un incremento de la talla superior a +1 DE. Respecto a la velocidad de crecimiento, se incrementó en todos los casos en más de 1 DE respecto al inicio del tratamiento. Se obtuvo una correlación positiva entre la ganancia de talla en el primer año de tratamiento con la ganancia de talla al finalizar el seguimiento (r= 0,65; p= 0,02), sin observarse una correlación significativa entre velocidad de crecimiento en el primer año y ganancia de talla final (r= 0,15; p= 0,27) ni entre incremento de la velocidad de crecimiento al primer año y talla final (r= 0,21; p= 0,13). Tampoco se observaron diferencias significativas entre el inicio y el final del seguimiento ni en el peso (-1,65 +/- 0,91 vs -0,96 +/- 1; p= 0,42) ni en el IMC (-0,46 +/- 1,1 vs -0,46 +/- 1,14; p= 0,17).

Conclusiones
El tratamiento con somatropina en nuestro grupo produce una ganancia de la talla y de la velocidad de crecimiento en la mayoría de los pacientes sin modificar significativamente el peso ni el IMC. - La variable que se relaciona en nuestro grupo con una mayor ganancia de talla al finalizar el seguimiento es el incremento de la talla durante el primer año de tratamiento.

Tabla 1. Resultados del seguimiento (media +/- desviaciones estándar)

	Inicio	Primer año	Segundo año	Final seguimiento
Talla	-3,12 +/-0,81	-2,46 +/- 0,71	-2,08 +/- 0,75	-1,65 +/- 0.8
Velocidad de crecimiento	-2,32 +/- 1,06	2,82 +/- 2,48	-	-
Peso	-1,65 +/- 0,91	-1,37 +/- 0,8	-1,24 +/- 0,82	-0,96 +/- 1
Índice de masa corporal	-0,46 +/- 1,1	-0,47 +/- 0,98	-0,53 +/- 1	-0,46 +/- 1,14
Ganancia talla	-	0,66 +/- 0,41	1,04 +/- 0,61	1,47 +/- 0,7
Ganancia velocidad crecimiento	-	5,14 +/- 2,97	-	-

SP2/d2d3-065 *Crecimiento*
SÍNDROME DE GUIFFRÉ-TSUKAHARA (SGT): COMUNICACIÓN DE UN NUEVO CASO

Buero Fernández, N.[1], García Zarzuela, A.[2], Ruiz Ocaña, P.[2], Domínguez Riscart, J.[2], Lechuga Sancho, A.M.[2].

[1] Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. [2] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción
La asociación entre microcefalia y sinostosis radiocubital como parte de un mismo síndrome clínico, descrita inicialmente por Guiffré et al. en 1994 y Tsukahara et al. en 1995 es aún una entidad poco conocida y mal definida, con tan solo 7 publicaciones hasta la fecha. La mayoría de los autores destacan como los signos cardinales: microcefalia, sinostosis radiocubital y escoliosis. Entre los signos variables: talla baja, retraso psicomotor (lenguaje), rasgos dismórficos (membrana cutánea interdigital entre otros). Se han postulado cuatro tipos posibles de herencia para este síndrome. Aunque hasta la fecha no se ha detectado el defecto molecular responsable de este cuadro. A continuación, exponemos un nuevo caso de GTS con dos nuevos hallazgos no descritos hasta la fecha.

Descripción del caso
Niña nacida a término, fruto de 3ª gestación sin incidencias. Antropometría neonatal: Peso 2450 gr (p8, -1.42 DE), longitud: 46 cm (p6, -1.61 DE). Antecedentes familiares: ambos progenitores sanos, no consanguíneos (Talla madre: 156.2 cm (p10, -1.32 DE), Talla padre: 171 cm (p16, -1.01 DE), y tallas bajas en línea paterna (Aparentemente proporcionados). En la exploración a la edad de 4 años, presenta una talla y peso bajos (Tabla 1), microcefalia (PC: 47 cm (p<1, -2.53 DE), retraso del desarrollo psicomotor más marcado en el área del lenguaje,

un riñón izquierdo ectópico e hipoplásico, valvas mitrales displásicas con función cardiaca mantenida, y membrana interdigital, sin rasgos faciales marcadamente sindrómicos. Radiológicamente presenta un acortamiento del 4º metacarpiano de ambas manos. La RNMc no muestra hallazgos relevantes. Los estudios genéticos realizados hasta la fecha (cariotipo, panel de displasias óseas y CGH array), han resultado normales

Conclusiones/comentarios
El síndrome de Guiffré-Tsukahara (OMIM: 603438) se definió como la asociación de sinostosis radiocubital, microcefalia y escoliosis. Además, presenta otros hallazgos clínicos variables, como la talla baja. Como hallazgos no descritos con anterioridad, nuestra paciente presenta un riñón izquierdo hipoplásico y ectópico, y valvas mitrales displásicas. Sería deseable identificar el defecto molecular responsable de este cuadro.

Fecha	Edad	Peso (Kg)	Talla (cm)	P. Craneal (cm)
Noviembre 2010	Al nacimiento	2.4 (p8, -1.42 DE)	46 (p6, -1.61 DE)	-
Diciembre 2014	4 años y 1 mes	12 (p3, -2.04 DE)	-	47 (p<1, -2.53 DE)
Septiembre 2015	4 años y 10 meses	13.5 (p4, -1.84 DE)	99 (p2, -2.25 DE)	46 (p<1, -3.45 DE)
Noviembre 2016	6 años	16.1 (p7, -1.52 DE)	106.1 (p2, -2.29 DE)	46 (p<1, -4 DE)
Noviembre 2017	7 años	17.2 (p5, -1.65 DE)	110.9 (p<1, -2.5 DE)	48 (p<1, -2.79 DE)
Septiembre 2018	8 años y 10 meses	18.4 (p8, -1.43 DE)	116.5 (p3, -1.85 DE)	47.5 (p<1, -3.44 DE)

Tabla 1. Evolución antropométrica

SP2/d2d3-066 *Crecimiento*
SÍNDROME DE NOONAN: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Suárez Ortega, L.[(1)], Ramón Krauel, M.[(1)].

[(1)] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

Introducción
El Síndrome de Noonan es un trastorno genético causado por mutaciones en la vía RAS/MAPK, de herencia autosómico dominante, relativamente común (1:2500), con una expresividad variable que se caracteriza por rasgos craneofaciales peculiares, anomalías cardíacas congénitas y talla baja.

Pacientes y métodos
Estudio clínico descriptivo de una serie de niños y adolescentes con diagnóstico clínico y/o genético de Síndrome de Noonan en seguimiento en un hospital terciario.

Resultados
Se describen 48 sujetos: edad: 9,7 ± 5,5 años; sexo 56,2% ♂/ 43,8% ♀; edad al diagnóstico genético: 5,5 ± 4,8 años (0,2-16 años). Todos cumplen con los criterios clínicos de van der Burgt. En todos los casos se ha realizado estudio genético detectando mutaciones en el gen PTPN11: 26 sujetos (54,1%); SOS1: 6 (12,5%); RIT1: 5 (10,4%); KRAS: 3 (6,25%); RAF1: 2 (4,1%) y 1 (2%) en los genes BRAF, NRAS, CBL, SHOC2 y RAF1. En un caso no se detectó ninguna mutación. Se realizó estudio de segregación familiar en 21 casos índice, detectando en 12 de ellos una mutación de novo y en 9 casos se detectaron 11 familiares portadores de la mutación (6 casos índice con padre portador, 3 con madre portadora y 2 con hermano portador). La cardiopatía congénita presente en 83,3% (n=40), de éstas la anomalía más frecuente es la estenosis pulmonar valvular 72,5% (n=29), seguida de la miocardiopatía hipertrófica 12,5% (n=5) y ductus arterioso persistente 10% (n=10). Los sujetos con estenosis pulmonar presentaron mutaciones en el gen PTPN11 65,5% (n=19); SOS1 (17,2%); RIT1 (13,8%) y los sujetos con miocardiopatía hipertrófica presentaron mutaciones en diversos genes (RAF, RIT1, SOS1 y SHOC2). En cuanto al crecimiento, 27 sujetos (56,2%) presentan talla baja, detectando una mutación en el gen PTPN11 en 19 de ellos (70,3%). Criptorquidia presente en 48% de sujetos ♂ (13/27), en el 76,9% de los casos (10/13) presentaban una mutación en el gen PTPN11. Criptorquidia bilateral y unilateral en 9 y 4 sujetos respectivamente (asociado a un caso de anorquia testicular derecha). El diagnóstico de plaquetopatía se ha realizado en el 25% de los casos estudiados (n=12), de éstos 9 presentan mutación en el gen PTPN11.

Conclusiones
El diagnóstico del Síndrome de Noonan se basa en el reconocimiento clínico de las características fenotípicas, sin embargo dada la alta heterogeneidad y expresión clínica variable, la confirmación de la alteración genética es importante para la aproximación entre genotipo-fenotipo.

SP2/d2d3-067 *Crecimiento*
SINDROME DE SILVER-RUSSELL Y TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO. EXPERIENCIA CON TRES CASOS CLÍNICOS

García De Pablo, I.[(1)], Ontoria Betancort, C.[(1)], Portela Liste, A.[(1)], Rial Rodriguez, J.M.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife.

Introducción
Como ya conocemos, el Síndrome de Silver-Russell es una enfermedad caracterizada por crecimiento intrauterino retrasado, enlentecimiento del crecimiento postnatal, clinodactilia del 5º dedo, macrocefalia relativa, facies triangular y asimetría corporal. Respecto del crecimiento, estos pacientes presentan TB postnatal (< -2DE) con aceleración de EO hacia los 9 años y con escaso brote puberal. La mayoría de los comités de hormona de crecimiento no contemplan este Síndrome “per se” como una indicación de tratamiento, por lo que va-

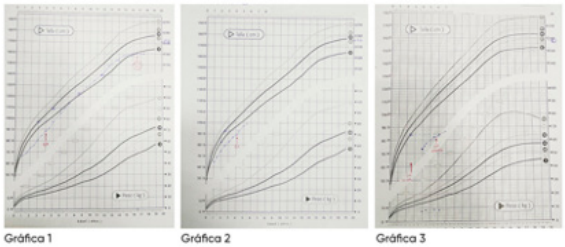
mos a presentar tres casos tratados con GH bajo indicación de pequeño para edad gestacional con diagnóstico de Silver-Russell.

Descripción de los casos
Caso 1
Varón nacido a término con antropometría neonatal; P: 2480 gr (-2.31DE), L: 46 cm (-2.64DE), PC: 36cm (0.67 DE) que inicia seguimiento a los 13 meses de edad por TB en -3,94DE. Fenotípicamente macrocefalia relativa, hemihipertrofia izquierda en EEII y clinodactilia del 5º bilateral. Inició tratamiento a los 4 años con indicación de PEG con talla en -3,1DE y EO de 3 años. Dosis utilizada 35-45mcg/kg/d. Buena evolución con fin de tratamiento a los 16 años y medio con una talla final en -1,9DE y una EO de 17 años. Sin efectos secundarios.

Caso 2
Varón nacido a término mediante cesárea por CIUR con antropometría; P: 2045 gr (-3.27 DE), L: 44 cm (-3.69 DE), PC: 35 cm (0.18 DE). Remitido por hipocrecimiento a los 14 meses con talla en -4,65DE. Fenotípicamente macrocefalia relativa y asimetría en EEII. Inicio de tratamiento a los 4 años con indicación de PEG, talla en -4,3DE y EO 2,5-3 años. Actualmente un año y 10 meses de tratamiento a dosis 35-45mcg/kg/d y talla en -3,38DE. Sin efectos secundarios.

Caso 3
Mujer nacida en el extranjero a las 32+4 SEG con CIUR grave con antropometría neonatal; P: 720 gr (-3.49 DE), L: 32 cm (-6.17 DE), PC: 25.5 cm (-3.15 DE). Retraso ponderoestatural grave en primeros años de vida, hipoglucemias sintomáticas graves, problemas alimentarios que precisan de colocación de PEG para nutrición y retraso psicomotor leve. Iniciada hormona de crecimiento en Suiza a los 2 años y 5 meses (desconocemos talla). Inicio de seguimiento en nuestras consultas a los 4 años. Fenotípicamente facies triangular, frente prominente, orejas de implantación baja, pelo ralo, no asimetrías corporales. Inicio hormonal a los 5 años y 6 meses con una talla en -7.28DE, un peso en -3DE y una EO de 2 años. Alimentación por PEG con NEDC nocturna 12 horas y 1 hora diurna. Por boca pequeñas cantidades. Tras 1 año y 7 meses de tratamiento (en nuestro país) talla -7.39DE pero con mejoría de VC respecto a previas. Genéticamente presenta diagnóstico molecular complejo, con duplicación de 8.1Mb en el cromosoma 11, región p15.5 y deleción en la región q26.3 del cromosoma 15. Sin efectos secundarios.

Conclusiones
Tras analizar los datos de nuestros pacientes, observamos que en los dos primeros casos, obtenemos una mejoría (en DE) de la talla. Tanto en la talla final del primer caso como tras poco tiempo de tratamiento en el segundo. Respecto del tercer caso, no hemos observado por el momento mejoría. Si bien, esto podría estar motivado por varios factores. No sabemos su talla al inicio de tratamiento extranjero, presentaba menor talla al nacimiento, problemas alimentarios y una mutación graves con un seguimiento irregular por el cambio de residencia. Desde nuestro punto de vista y tras la experiencia expuesta, se debería plantear la inclusión de GH como indicación para estos pacientes ya que mejora la talla y no hemos observado efectos secundarios relevantes.



Gráfica 1 Gráfica 2 Gráfica 3

SP2/d2d3-068 *Crecimiento*
TALLA BAJA COMO MOTIVO DE CONSULTA DE UN SÍNDROME DE GITELMAN

Jiménez Moreno, M.[1], Agudo Montore, P.[1], Sánchez Ruiz, D.[1], Navarro Moreno, C.[1], Gómez Gila, A.[1], García García, E.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción
El síndrome de Gitelman es una rara tubulopatía autosómica recesiva caracterizada por hipokaliemia, alcalosis metabólica, y a veces hipomagnesemia e hipocalciuria. Su prevalencia se estima en 1:40,000. En la mayoría de los casos los síntomas aparecen a partir de los 6 años de edad soliendo diagnosticarse tardíamente, incluso en la adolescencia o edad adulta. Se manifiesta con periodos transitorios de debilidad muscular, calambres, tetania y parestesias. La clínica puede ser muy sutil (sed y apetencia por la sal por hipotensión) o incluso pasar desapercibida pudiendo ser la primera manifestación la inflamación articular en el adulto por condrocalcinosis. En los casos en los que los trastornos electrolíticos son graves se produce hipocrecimiento, así como arritmias que pueden llevar a muerte súbita. Se debe a mutaciones inactivadoras en el gen SLC12A3 que codifica el cotransportador de solutos sensible a las tiazidas en el túbulo distal y se han descrito más de 400. En algunos pacientes se trata de mutaciones del gen CLCNKB que codifica el canal del cloro ClC-Kb. El tratamiento se basa en la reposición de potasio y de magnesio de por vida.

Descripción del caso
Mujer de 15 años que consulta por talla baja, sin

antecedentes personales ni familiares de interés. Refería dos episodios de espasmos del carpo coincidiendo con cuadros de vómitos, con estudio del metabolismo fosfocálcico normal realizado por su médico. Tuvo la menarquia a los 14 años. La exploración física era normal, con desarrollo puberal completo y sus datos antropométricos eran: peso 36,5 kg, talla 143,4 cm (-2,86 DE), IMC 17,75, per 17. Los exámenes complementarios mostraron una edad ósea prácticamente concordante, no había patología hormonal (IGF1 339 ng/ml y GH tras clonidina 10,5 ng/ml) y solo eran patológicos los niveles plasmáticos de potasio (2,9 mEq/l) y de magnesio (1,5 mg/dL). La secuenciación del gen SLC12A3 mostró dos mutaciones en heterocigosis compuesta (c.1315G>A y c.1964G>A) y una de ellas fue encontrada en cada uno de los progenitores.

Conclusiones

El hipocrecimiento se ha descrito como forma de manifestación del síndrome de Gitelman en sus formas graves sin evidenciarse patología endocrina asociada (1). También se han comunicado algunos casos en los que se asocia déficit de hormona de crecimiento (2,3). Debemos pensar en esta entidad en los niños que refieran en la anamnesis episodios de debilidad o espasmos y alteraciones hidroelectrolíticas en la bioquímica.

Bibliografía

1. Knoers NV, Levtchenko EN.Gitelman syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:22. 2. Huang K, Dai YL, Zhang JW, Zhang L, Wu W, Dong GP, et al. Gitelman syndrome combined with growth hormone deficiency: Three cases report. Medicine (Baltimore). 2019;98:e17244. 3. Slyper AH. Growth, growth hormone testing and response to growth hormone treatment in Gitelman syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20:257-9.

SP2/d2d3-069 *Crecimiento*

TALLA BAJA REFRACTARIA A HORMONA DE CRECIMIENTO: MUTACIÓN EN EGFR

Fernández Rodríguez, A.N.[(1)], Quiroga González, R.[(1)], Regueras Santos, L.[(1)], González Martínez, S.[(1)], Álvarez Fernández, M.L.[(1)], Fernández Fernández, M.[(1)].

[(1)] Complejo Asistencial de León, León.

Introducción

Las patologías relacionadas con el crecimiento son unas de las principales consultas en Endocrinología Pediátrica. La mayoría de casos de nuestro medio no suelen requerir tratamiento con hormona de crecimiento (GH), si bien ésta puede cambiar radicalmente la evolución, con la consecuente mejoría en la calidad de vida.

Descripción del caso/Evolución

Niña de 9 años y 9 meses en seguimiento en consultas de Nefrología Pediátrica por tubulopatía secundaria a mutación en homocigosis del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), derivada a consultas por talla baja (-3.7DE). Antecedentes familiares: Padres primos hermanos, ambos de raza gitana. Antecedente de tres recién nacidos pretérmino, hermanos de la paciente, cuyo embarazo cursó con polihidramnios que fallecieron a los 15 días de vida. Hermana de 16 días fallecida con diagnóstico de mutación en heterocigosis en el gen MCAD. Se desconoce talla de progenitores y datos de desarrollo puberal. Antecedentes personales: Cesárea urgente en semana 32+1. Somatometría al nacimiento: Peso 1530 g (P10-25), talla y perímetro cefálico a los 9 días de vida 42,5 cm (P50-75) y 30,5 cm (P 50-75). Ha sido hospitalizada en varias ocasiones: por cuadros febriles y de sobreinfección cutánea por S. aureus que precisaron drenaje, por deshidratación hipernatrémica con cuadro convulsivo coincidente con fiebre e hipernatremia. Asocia complicaciones de su patología a nivel cutáneo, gastrointestinal y cardíaco (dilatación auricular, disfunción diastólica). Retraso motor con evolución favorable, actualmente desarrollo psicomotor normal. Hipocrecimiento objetivado desde el primer año de vida. Exploración en 1ª consulta: Peso: 20 kg (p4, -1.86DE). Talla: 114 cm (p<1, -3.7DE). IMC: 15.39 % (p19, -0.88DE). Tanner I (T1, P1, Aa). Aspecto progeriforme. Alopecia generalizada. Lesiones de dermatitis generalizada, sin signos de sobreinfección. Escaso panículo adiposo. Resto normal. Se realiza estudio básico de crecimiento con cariotipo 46XX, hipomagnesemia, HGH 2,59 ng/ml; IGF-1 63,1 ng/ml (-2,59DE); IGFBP3 2,7 mcg/ml (-1,47DE). Cociente IGF-I/IGFBP-3 23,4 ng/mcg (-2,47DE). Edad ósea de 9 años, con pronóstico de talla adulta estimado por método de Bayley-Pinaud de 136,64 cm (-4.6DE). Dado el pronóstico de talla final se solicita tratamiento con GH al Comité Asesor, siendo aceptado. Tras 6 meses de tratamiento y varios aumentos de dosis (0.03-0.04 mg/Kg), el Comité deniega su continuidad al no percibir efecto sobre el crecimiento. No presentó efectos secundarios del tratamiento. En este momento: Peso: 22.8 kg (p4, -1.88 DE). Talla: 119.3 cm (p<1, -3.73 DE). IMC: 16.02 % (p21, -0.83 DE). Velocidad de crecimiento: 4.87 cm/año (p23; -0.74 DE), pronóstico de talla 141.52 cm (-3.78DE). Durante el seguimiento se han realizado analíticas de sangre con perfiles hormonales, incluida hormona de crecimiento, IGF-1 e IGFBP3 normales, salvo hiperaldosteronismo hiperreninémico y alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a su tubulopatía. En última analítica realizada, un mes tras finalización del tratamiento, presenta disminución de IGF-1 (64.6ng/mL, -3.47 DE), con IGFBP3 normal. Tras retirada del tratamiento ha acudido en una ocasión a revisión: Peso: 24.2 kg (p3, -2.02

DE). Talla: 122.5 cm (p<1, -3.84 DE). IMC: 16.13 % (p18, -0.94 DE). Velocidad de crecimiento: 4.87 cm/año (p23; -0.74 DE), pronóstico de talla 140.8 cm (-3.9DE)

Conclusiones/Recomendaciones
La mutación en el gen EGFR constituye una patología muy poco frecuente cuya esperanza de vida no supera los dos años, sólo existen tres casos publicados, dos gemelas fallecidas en período neonatal y un niño fallecido en el segundo año de vida. Por este motivo, no contamos con datos de la evolución del crecimiento de estos pacientes. El tratamiento con GH no fue efectivo en nuestro caso, presentando un pronóstico de talla desfavorable. Dada la escasa literatura al respecto, desconocemos si otro tipo de tratamientos o una administración más precoz de GH podrían conseguir mejores resultados.

SP2/d2d3-070 *Crecimiento*
TALLA BAJA SECUNDARIA A ALTERACIONES EN EL GEN SHOX/PAR1. UNA ENTIDAD A CONSIDERAR

Álvarez Gil, N.[1], Muñoz Pérez, S.[1], García Bermejo, A.[1].

[1] Hospital de Torrejón, Torrejón de Árdoz.

Introducción
Se presentan 3 casos clínicos en seguimiento en Endocrinología infantil por talla baja secundaria a mutaciones en el gen SHOX. Caso 1: Escolar de 9 años y 11 meses remitida por disminución de la velocidad de crecimiento aportando graficas de talla con caída del percentil 10 al 3. No antecedentes personales de interés. Antecedentes familiares: tratamiento materno con análogos GnRh por pubertad precoz con menarquia a los 14 años y talla final de 148 cm. Talla diana: 156,5 cm (-1,27DE). Exploración: peso: 24,4 kg (-1,39DE); talla: 122,5 cm (-2,62DE). Fenotipo normal, Tanner I y proporciones corporales normales. Retraso de un año en la edad ósea. Estudio inicial normal incluyendo factores de crecimiento periféricos y cariotipo. Tras 6 meses de seguimiento se objetiva una velocidad de crecimiento de -3,87DE (extrapolada a un año). Se solicita test de estímulo de GH con clonidina: pico de 7.33 ng/ml y test de estímulo con propanolol y ejercicio con pico de 3.09 ng/ml. Ante la sospecha de déficit clásico de GH, se solicita valoración por comité para tratamiento con rGH. Denegado en dos ocasiones por "test de secreción en el límite inferior de la normalidad y factores de crecimiento periféricos normales". Se mantiene seguimiento semestral objetivándose una velocidad de crecimiento de -2,5DE e inicio de pubertad a los 11 años y 9 meses sin mejoría de ésta. A los 13 años, se detecta mutación en gen SHOX, iniciándose tratamiento con rGH y frenación de pubertad con financiación privada. Posteriormente, clara mejoría de la velocidad de crecimiento alcanzándose +4,15DE, se retira GnRH con edad ósea de 12 años. Caso 2 Escolar de 7 años y 2 meses derivada por retraso ponderoestatural. Antecedentes personales: seguimiento en hospital terciario por anorexia funcional de los 3 a los 5 años. Antecedentes familiares: talla diana en 160 cm (-0,69DE). Exploración: peso: 16,2 kg (-1,96DE); talla 110,7 cm (-2,72DE). Fenotipo normal, Tanner I y proporciones corporales normales. Edad ósea retrasada 3 años. Estudio inicial incluyendo factores de crecimiento y cariotipo normal. Según tallas previas, velocidad de crecimiento en -4,4DE. Se realiza test de estímulo de GH con clonidina con pico de 8,94 ng/ml (no compatible con déficit). Durante su seguimiento: velocidades de crecimiento anuales entre -2 y -3,3DE por lo que se solicita estudio molecular del gen SHOX: mutación en heterocigosis en PAR1. A los 9 años y 9 meses inicia pubertad. Tratamiento con rGH desde los 10 años y 5 meses. Al año, la velocidad de crecimiento es de +2,67 DE. Caso 3 Prescolar de 4 años remitida por caída de percentil de talla de p10-25 a p3. No antecedentes personales de interés. Talla diana: 158,5 cm (-0,97DE). Exploración: talla: 95 cm (-2,05DE). Fenotipo normal, Tanner I y proporciones corporales normales. Edad ósea acorde a edad cronológica. Estudio inicial incluyendo factores de crecimiento y cariotipo normal. Durante su seguimiento, presenta una velocidad de crecimiento variable, entre 0.5 y -2DE. Test de estímulo de GH con clonidina que descarta déficit. Ante la persistencia de talla baja se solicita estudio molecular de gen SHOX con mutación en PAR1. Se inicia tratamiento con rGH a los 10 años. Pendiente ver evolución.

Discusión
Las alteraciones moleculares en el gen SHOX constituyen la causa más frecuente de hipocrecimiento de origen monogénico. En los casos presentados, aunque la sospecha diagnóstica era de déficit clásico de GH (primer caso) y de talla baja secundaria a malnutrición (segundo caso) se debería sospechar alteración del gen SHOX aún sin fenotipo compatible (incluso previo a realizar test de estímulo de GH).

SP2/d2d3-071 *Crecimiento*
TALLA BAJA Y TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA SECUNDARIA A MUTACIÓN EN EL GEN BMP2

Cruz Rojo, J.[1], Quesada Espinosa, J.F.[1], Garzón Lorenzo, L.[1], González Marín, M.A.[2], Márquez Marina, S.[1], Sánchez Del Pozo, J.[1].

[1] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [2] Hospital General, Ciudad Real.

Introducción
Mutaciones en heterocigosis del gen BMP2 han

sido recientemente asociados a un cuadro clínico denominado Talla baja, dismorfismo facial y malformaciones esqueléticas con o sin anomalías cardiacas (OMIM #617877), condición clínica de la que únicamente existen 8 casos descritos en el momento actual.

Descripción del caso
Paciente derivado a los 10 años para estudio de talla baja "desde siempre", asociado a facies peculiar (retromicrognatia, filtro corto, hipoplasia mediofacial, narinas antevertidas), displasia ungueal, braquidactilia y trastorno de la conducción cardíaca (vía cardiaca accesoria) sin cardiopatía estructural. En su hospital de referencia se realizó estudio genético de los genes SHOX y PTPN11, así como array-CGH, estudio fosfo-cálcico, IGF1, BP3, hormonas tiroideas y siendo todos los resultados normales. Como único antecedente familiar relevante, su madre presenta talla baja (143.5 cm) junto con una taquicardia por reentrada nodal atípica que precisó ablación por radiofrecuencia. No tenía antecedentes personales de interés; fue un recién nacido a término de 37 semanas de edad gestacional con un peso de recién nacido de 2700 gr. En la exploración física presenta la siguiente antropometría: Talla: 129 cm (-2.3 DE), Peso: 34 kg (-0.7 DE), IMC: 20.43 kg/m2 (0.4 DE), Braza: 129 cm, Talla Sentado: 71 cm, Talla Sentado/Talla: 0,55 (+3 DE) junto con retromicrognatia, pabellones auriculares grandes, filtro corto, hipoplasia medio facial , narinas antevertidas, braquidactilia, 3 manchas café con leche, paladar alto y displasia ungueal en varias uñas de los pies, T1P1Aa. Se realizó serie ósea en la que únicamente se aprecia epífisis en cono en ambas falanges medias de los dedos. Se pidió panel genético de talla baja, encontrándose una variante genética catalogada como patogénica en el exón 2 del gen BMP2 (c.949dupC; p.Tyr320Valfs*15; NM_001200.4). Dicha variante se encontró también en su madre.

Conclusiones
El cuadro clínico talla baja, dismorfismo facial, anomalías esqueléticas, y cardiacas (MIM#617877) se asocia a haploinsuficiencia (por deleción o mutaciones generadoras de proteínas truncadas) del gen BMP2. Las proteínas BMP (Bone morphogenetic proteins) pertenecen a la superfamilia de proteínas de señalización TGF-beta. Entre otros procesos, estas proteínas tienen un importante papel en el desarrollo del sistema músculoesquelético (fundamentalmente en el hueso y cartílago), ojos y corazón. Los rasgos fenotípicos más relevantes que han sido asociados a la haploinsuficiencia del gen BMP2 son la talla baja, un fenotipo facial característico (retromicrognatia con o sin secuencia de Pierre-Robin, narinas antevertidas, hipoplasia medio facial, filtro largo), epífisis en cono, displasia ungueal, así como diversas cardiopatías entre las que se encuentran el síndrome de preexcitación (Wolff-Parkinson-White) y cardiopatías estructurales como la anomalía de Ebstein, la comunicación interventricular, la estenosis pulmonar y la trasposición de grandes vasos. Tanto nuestro paciente como su madre presentaban talla baja, trastorno de la conducción cardiaca y los rasgos faciales característicos de este síndrome.

SP2/d2d3-072 *Crecimiento*
TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER Y HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN SHOX

Fernández Rodríguez, A.N.[1], Álvarez Fernández, M.L.[1], González Martínez, S.[1], Regueras Santos, L.[1], Quiroga González, R.[1], Martínez Badás, J.P.[1].

[1] Complejo Asistencial de León, León.

Objetivos
Evaluar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en pacientes diagnosticados de síndrome de Turner o haploinsuficiencia de gen SHOX y las diferencias entre ambas patologías. Material y métodos: Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de los pacientes con síndrome de Turner y con haploinsuficiencia del gen SHOX tratados con GH, seguidos en consultas de Endocrinología Pediátrica en un hospital de tercer nivel entre agosto de 2010 y diciembre de 2019.

Resultados
Se revisaron un total de 6 niñas diagnosticadas de Síndrome de Turner (grupo1) y 8 niñas con haploinsuficiencia del gen SHOX (grupo2). En el grupo 1 ninguna contaba con antecedentes de talla baja familiar, con una talla diana media de 161.5 cm (+/-2.81cm). Sin embargo en el grupo 2 en todos los casos había antecedentes de talla baja familiar, predominantemente de la rama materna, con una talla diana media de 152.54 cm (+/-3.09cm). La media de edad al inicio del tratamiento en el grupo 1 fue de 5.83 años (+/-2.93 años) vs 7.45 años (+/-3.28) años en el grupo 2. La desviaciones estándar (DE) media previo al inicio del tratamiento en el grupo 1 era de -3.1 (+/-0.62) y en el grupo 2 -3.03 (+/-0.74) sin diferencias estadísticamente significativas. La velocidad de crecimiento media previa al inicio de tratamiento era en el grupo 1 de 6.43 cm/año (+/-3.94), con una media de DE de -0.895 (+/-3.09) vs a 4.47 cm/año (+/-2.25) con una media de DE de -1.87 (+/-1.12). El pronóstico de talla medio antes de iniciar la terapia era de 150.23 cm (+/-7.96cm) en el grupo 1 y de 148.44 cm (+/-1.04cm) en el grupo 2. En relación con el tratamiento con GH, la dosis media de GH empleada fue 0.053 mg/Kg (+/-0.0099) durante una media de 51.8 meses (+/- 23.8) en el grupo 1 y en el grupo 2 la dosis media de GH empleada fue 0.047 mg/Kg (+/-0.0396) durante una

media de 54.16 meses (+/- 37.46), sin diferencias significativas. Se compararon las DE de velocidad de crecimiento y ganancia de talla en el primer año de tratamiento y pronóstico de talla al final del tratamiento en ambos grupos, obteniéndose en el grupo1 una media de DE de 4.19 (+/-2.30), frente a 2.42 (+/-2.17) en el grupo2, 1.5 (+/-0.95), frente a 1.24 (+/-0.65) en el grupo2 y -1.30 (+/-0.64) frente a -1.58 (+/-0.91) en el grupo2, respectivamente. Sin existir diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones
Los resultados en cuanto a velocidad de crecimiento y ganancia de talla tras un año de tratamiento y pronóstico de talla final fueron mejores en las niñas con Síndrome de Turner. Estos resultados pueden estar relacionados con que este grupo se diagnostica antes y, por tanto, recibe tratamiento de forma más precoz, a pesar de que la duración del tratamiento fue similar en ambos grupos. Sería necesario un mayor tamaño muestral para que estas relaciones obtuvieran significación estadística.

SP2/d2d3-073 *Crecimiento*
TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL ¿PODEMOS PREDECIR EL EFECTO FINAL BASÁNDONOS EN LA RESPUESTA AL AÑO DE TRATAMIENTO?

González Martínez, S.[1], Fernández Rodríguez, A.N.[1], Álvarez Fernández, M.[1], Regueras Santos, L.[1], Quiroga González, R.[1], Caneda González, J.[2].

[1] Complejo Asistencial Universitario de León, León.
[2] Colegio Agustinas Misioneras San José, León.

Objetivos
Describir la respuesta a hormona de crecimiento (GH) en los pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) tratados en un hospital de tercer nivel y analizar si es posible predecir el efecto del tratamiento en función de la respuesta tras el primer año de tratamiento.

Material y métodos
Se estudia retrospectivamente parámetros clínicos, auxológicos, analíticos y dosis de tratamiento en 17 pacientes tratados con GH entre agosto de 2010 y diciembre de 2019. Se describen los grupos de parámetros mencionados y se analiza su relación con la respuesta al tratamiento. Se analizan los datos con programa PSPP versión 2018.

Resultados
La muestra se compone 8 mujeres y 9 varones. El 56% de los pacientes presenta antecedente de talla baja familiar. La media de edad al diagnóstico se sitúa en 4.51 años (±1.37 DE), la de inicio de tratamiento en 5.33 (±1.59DE) y la de finalización en 9.39 (±2.94DE). La media de desviaciones estándar (DE) de talla al inicio del tratamiento es de -3.05 DE (±0.48DE) y, al final del mismo, de -1.58 (±0.78DE). La media de DE de velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento es -0.28 DE (±1.43DE), al año de tratamiento 2.41 DE (±1.47DE) y al finalizarlo 0.52 DE (±1.19DE). La media de DE de pronóstico de talla al inicio del tratamiento es -2.32 DE (±0.78DE) y al final del mismo -1.32DE (±1.20DE). Todos los pacientes se encuentran en el estadio 1 de Tanner al inicio de tratamiento. El promedio de DE de IGF-1 aumenta desde -0.71 DE (±1.07DE) hasta un valor máximo de 1.52 DE (±0.8DE), siendo al final del tratamiento de 1.22 DE (±0.96DE). Las DE de IGFBP3 aumentan igualmente desde un valor promedio de 0.84 DE (±0.93DE) hasta un valor máximo de 1.74 DE (±0.75DE), con una media de 1.52 DE (±0.90DE) al final del tratamiento. La dosis media inicial de GH es 0.04 mg/kg/día (±0.01DE) y la dosis media máxima es 0.05 mg/kg/día (±0.01DE). El tratamiento se administra durante una media de 49.25 meses (±28.58DE) y la ganancia de talla total media, medida en DE es de 1.47 DE (±0.65DE). El 54% presenta un pronóstico de talla adulta al final del tratamiento mejorado con respecto a talla diana. La correlación entre la edad de inicio de tratamiento y la velocidad de crecimiento al año de tratamiento (VC1a) es moderadamente positiva sin significación estadística (ρ0.45, p 0.082), IC95%. La VC1a presenta una correlación positiva moderada con la ganancia de talla total (ρ0.62 p0.01) y la talla al final del tratamiento (ρ0.54 p0.032). La correlación entre la dosis de GH al inicio de tratamiento y los resultados obtenidos no es significativa.

Conclusiones
En los pacientes PEG tratados con GH, la edad de inicio del tratamiento no se correlaciona de forma significativa con la velocidad de crecimiento tras el primer año de tratamiento. Cuanto mayor es la VC1a, mayor es la ganancia de talla total y la talla al final de tratamiento. Por tanto, una mejoría en la velocidad de crecimiento tras el primer año de tratamiento predice un buen resultado en la talla final en esta muestra.

SP2/d2d3-074 *Crecimiento*
VARIANTES DE SÍNDROME DE TURNER: BAJA TALLA COMO SIGNO GUIA

Beisti Ortego, A.[1], Cuadrado Piqueras, L.[1], Fuertes Rodrigo, C.[1], Diaz Aldagalan Gonzalez, R.[1], Vicente Gabas, M.R.[1], Cristobal Navas, C.[1].

[1] Fundación Hospital Calahorra, Calahorra.

Introducción
La baja talla representa un motivo muy frecuente de consulta en endocrinología pediátrica y en ocasio-

nes puede ser el único signo guía presente en pacientes con variantes de síndrome de Turner, existiendo amplia variabilidad fenotipo-genotipo.

Descripción de los casos:
Niña de 9 años remitida por baja talla (-2,5 SDS), menor a talla diana (+1,24 SDS). Como antecedentes nacida AEG se encuentra en seguimiento por estrabismo y precisa apoyo escolar en lectoescritura. A la exploración física presenta fenotipo femenino con proporciones normales, leve separación mamilar sin otros estigmas acompañantes. La edad ósea es acorde a su edad cronológica con pronóstico de crecimiento muy por debajo a talla diana. El estudio inicial muestra analítica hormonal normal. El cariotipo de 26 metafases diagnostica mosaicismo Turner de predominio 46 XY (fórmula 45,X(2)/ 46,XY (24)). El estudio de imagen mediante ecografía y RM encuentra útero de muy pequeño tamaño y gónadas rudimentarias. Inicia tratamiento con hormona de crecimiento a 0,045 mg/kg/día con ganancia a los 2 años de +0,82 SDS. En la actualidad, con 11 años, presenta hipogonadismo hipergonadotropo y está pendiente de laparoscopia y estudio gonadal. Niña de 12 años y 4 meses remitida por talla baja (-2.11 SDS). Nacida pretérmino con peso y longitud AEG. Ictericia neonatal que precisó fototerapia como único antecedente. Presenta fenotipo femenino infantil, hiperlordosis e impresiona de extremidades cortas con tronco más largo (talla sentado/ talla +0.81 SDS). La edad ósea es de 11 años con pronóstico de crecimiento inferior a talla diana. En el cariotipo la fórmula cromosómica encontrada es 46, X,der(X)del(X)(p22.1p22.3)add(X)(p22.1). Es un cariotipo femenino portador en todas las metafases de un cromosoma X con una deleción terminal en el brazo corto, en torno a la región p22.1 y una inserción de la región Xq24q28. Por lo tanto, una monosomía parcial del brazo p y una trisomía parcial del brazo q del cromosoma X. El estudio hormonal de esta paciente es normal, y presenta unos genitales internos infantiles normales. No se constatan otros estigmas de síndrome de Turner en la paciente salvo el fenotipo descrito. La talla baja está causada por la deleción de la región Xp22.33 que contiene al gen SHOX. Se solicita tratamiento con GH, pendiente de aprobación.

Conclusiones
Es recomendable solicitar cariotipo en niñas con baja talla patológica para su talla diana aun en ausencia de otros datos en la exploración física. Ambos casos son subsidiarios de tratamiento con hormona de crecimiento esperando una respuesta similar al síndrome de Turner. Se debe vigilar el desarrollo puberal y la posible necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo.

SP2/d2d3-075 *Diabetes*
EPIDEMIOLOGIA Y COMORBILIDIDADES ASOCIADAS AL DEBUT DE LA DIABETES TIPO1 COMPARANDO PACIENTES CON Y SIN CETOACIDOSIS DURANTE UN PERIODO DE SEIS AÑOS

Santos Mata, M.A.[(1)], Varela Sanz, A.[(1)], Fernandez Viseras, I.P.[(2)], Macias Lopez, F.J.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario SAS Jerez, Jerez de la Frontera. [(2)] Hospital Virgen del Camino, Sanlucar de Barrameda.

La diabetes tipo 1 (DM1) en la infancia es una enfermedad altamente prevalente, su incidencia actual oscila alrededor de 17,6 / 100000, siendo más alta en algunas comunidades (25,5/100000), como es en el caso que nos ocupa. La Cetoacidosis diabética(CAD) es una complicación grave que oscila entre el 25-40%,subiendo hasta un 55% en niños menores de 5 años. La DM 1 es una enfermedad autoinmune y puede asociar desde el inicio otras patologías autoinmunes

Objetivo
1. Comparar las caracterizas clínicas, epidemiológicas y comorbilidades asociadas en los pacientes con DM tipo1. 2.Establecer la diferencias entre debut en CAD versus no CAD, así como la severidad de la misma, comparando dos periodos de tiempo 2013-2015, versus 2016-2018, estratificando por grupos de edad, con el fin de analizar si la incidencia y gravedad de la CAD era mayor en niños menores de 5 años como refleja la literatura.

Material y metodo
Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, de los pacientes diagnosticados con DM 1,entre Enero2013-hasta diciembre 2018 Se han analizado las variables sexo, edad, HbA1c,Insulina, péptido ,presencia o no de CAD, lugar de procedencia, niveles de 25 hidroxi Vitamina D, estacionalidad, autoinmunidad , lactancia materna, enfermedades asociadas al debut , estableciendo dos periodos a comparar 2013-2015, versus 2016-2018. Hemos estratificado la CAD según criterios de la ISPAD, en leve, moderada y grave y a su vez acorde a su edad al debut en tres grupos : 0-5 años, 5-10 años, 10-14 años Se analizaron los datos mediante SSPS20.0.

Resultados
Se diagnostican 118 niños, la población es paritaria respecto al sexo (52,5% F vs 46,5 % M). La edad media fue de 8,03 años, en CAD(8,1+/-3,8)versus NO CAD(8,2+/-3,7).L a edad media al debut en el primer periodo fue de 7,6+/-3,5 versus 8,8+7-3,8 en el segundo periodo .La HbA1C media era de 10,98% . Si existía diferencia significativa en a 25OH vitamina D entre pacientes con CAD 20+/-2 ng/ml versus no CAD 26+/-3ng/dl(P<0,05). No

existan diferencias en la 25 OHD comparando ambos grupos entre si. Respecto al péptido C, existían diferencias significativas en ambos periodos al comparar paciente con CAD (0,27 ng/ml)versus no CAD(0,43 ng/ml)p<0,05. Hubo diferencias significativas en los pacientes con CAD referidos de Centro de Salud 37,8% segundo periodo versus 55% primero. El 70% de los casos de CAD grave en 2016-2018 eran mayores de 5 años.. Presentaron antiGAD+ el 31,6%,8,9% ICA+ y el 36,7% Antitirosina-fosfatasa+, AC Antiinsulina 50%. Tiempo evolicion 3,8+/1sem.

Conclusiones

Creemos que la promoción de programas de educación diabetológica y reconocimiento clínico, son fundamentales ya que favoreceren un diagnóstico precoz y disminuiyen el número de complicaciones graves. Observamos en nuestra serie que las CAD graves aumentan en niños mayores de 5 años sobre todo en los últimos años La Vitamina D se ve afectada en los pacientes con CAD frente a los no CAD. Es importante hacer screening de patologías asociadas dada su elevada prevalencia al debut.

	2013-15		2016-2018		p
	CAD(-)	CAD(+)	CAD(-)	CAD(+)	
HBA1c(%)	10,2	11,6	10,7	12	NS
Péptido C (ng/ml)	0,49	0,27	0,57	0,25	P<0,05
25OH VitD (ng/ml)	20,4+/-2,7	26+/-3,2	25 +-/1,2	20,,9+/-1,3	NS
L materna(%)	51,8	48,2	54,7	45,8	P=0,06
Autoinmunidad+ (%)	31	69	39	61	NS
Tiroiditis(%)	3,57%	1,7	2,22	4,4	P=0,05
Celiaquía	5,36%	1,79	2,22	5,95	P<0,05
CAD: leve(%)		16,07		28,8	p-0,05
CAD moderada(%)		7,14		4,44	NS
CAD grave(%)		1,79		22,23	P<0,005
Edad: 0-5años	71,4	28,6	55,56	44,44	P<0,05
5-10 años	67,8	32,2	37,5	63,5	P<0,05
>10 años	78,47	21,53	47,37	52,63	P<0,05
Primavera	100	0	33,33	66,67	P<0,05
Verano	77,7	22,23	46,66	53,4	P<0,05
Otoño	50	50	37,5	62,5	P<0,05
Invierno	67,7	32,3	40	60	P<0,05

SP2/d2d3-076 *Diabetes*

BASAL VS BOLUS EN SISTEMAS DE INFUSIÓN CONTÍNUA DE INSULINA. ¿LAS NUEVAS BOMBAS EN MODO AUTOMÁTICO TIENEN ALGO QUE APORTAR?

Dorta Luis, I.[(1)], García De Pablo, I.[(1)], Gutiérrez Vilar, M.[(1)], Portela Liste, A.[(1)], Ontoria Betancort, C.[(1)], Díaz, C.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife.

Objetivos

El tratamiento con sistemas de infusión continua de insulina (ISCI) en la población pediátrica ya desde hace años es un pilar fundamental del tratamiento de la diabetes mellitus (DM). En nuestra experiencia observamos que no siempre resulta fácil el ajuste de la pauta basal ya que el único momento de ayuno prolongado en los niños es la noche. No hacemos "periodos ventana" de ayuno diurno para el ajuste de la misma. Teniendo como norma en nuestros pacientes un mayor % de Bolus (%Bo) que de Basal (%Ba). Al iniciar el tratamiento con ISCI en modo automático observamos que la relación %Ba Vs %Bo se tendía a igualar. Por ello nuestro objetivo es ver la evolución del %Ba y %Bo tras el inicio del modo automático. Según resultados, ver si necesitaríamos aumentar el %Ba en el resto de pacientes en modo manual para un mejor control. Además valoraremos la evolución del tiempo en rango (TR) como marcador de mejor control. Así como el % de tiempo en hipoglucemia (THipo) para ver si a mayor %Ba provoca más hipoglucemias.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de 6 pacientes (3 mujeres y 3 varones) con DM que inician tratamiento con ISCI (MiniMed™670G) en modo manual y posteriormente en modo automático. Valoramos con el programa de descarga online CareLink™ el %Ba, el %Bo, el %TR y el % THipo. Valoraremos inicialmente los datos tras un mes en modo manual y posteriormente tras un mes en modo automático (pendiente ampliar datos en próximos meses).

Resultados

Al comentar nuestros resultados, asumimos el bajo tamaño muestral y el poco tiempo de seguimiento a la hora de sacar conclusiones. Observamos en nuestros pacientes que en modo manual tenemos más cantidad de insulina en forma de %Bo, media 62,5% (47-79%) que en forma de %Ba, media 37,5% (21-53%). Si analizamos los resultados en modo automático, observamos que los % tienden a igualarse tras un mes de tratamiento. Media %Bo 51,5% (45-71%) y media %Ba 48,5 (44-59%). Además si analizamos el TR observamos una tendencia a aumentar pasando de una media de 62,5% a 75,5%. Si analizamos el THipo vemos en modo manual una media de 2,7% frente al 2,1% al mes del automático.

% BASAL	Manual	Auto1m
Paciente1	40	50
Paciente2	42	55
Paciente3	37	44
Paciente4	21	29
Paciente5	32	54
Paciente6	53	59
MEDIA	**37,5**	**48,5**

% HIPOS	Manual	Auto1m
Paciente1	4	4
Paciente2	1	1
Paciente3	3	3
Paciente4	6	3
Paciente5	1	1
Paciente6	1	1
Media	**2,7**	**2,1**

% BOLUS	Manual	Auto1m
Paciente1	60	50
Paciente2	58	45
Paciente3	63	56
Paciente4	79	71
Paciente5	68	46
Paciente6	47	41
Media	**62,5**	**51,5**

% TR	Manual	Auto1m
Paciente1	65	91
Paciente2	59	76
Paciente3	60	78
Paciente4	76	68
Paciente5	59	72
Paciente6	56	68
Media	**62,5**	**75,5**

Conclusiones
Tras observar y analizar los datos de nuestros pacientes, podemos concluir que al dejar el ajuste automático a las nuevas bombas, observamos la tendencia a igualar el %Ba con el %Bo y con un aumento del TR y sin un incremento del THipo. Por lo tanto y teniendo especial precaución por el escaso tiempo de seguimiento y el número reducido de pacientes, deberíamos plantearnos en el resto de nuestros pacientes con ISCI en modo manual aumentar el %Ba para así optimizar el control glucémico con aumento del tiempo en rango. No obstante seguiremos aumentando la muestra para tener resultados significativos.

SP2/d2d3-077 *Diabetes*
¿DEBUT DIABÉTICO TIPO 1 ATÍPICO?
García Bermejo, A.[1], Muñoz Pérez, S.[1], Álvarez Gil, N.[1].

[1] Hospital Universitario Torrejón de Ardoz, Madrid.

Introducción
Las formas de presentación clínica de la diabetes mellitus tipo 1 son variables abarcando un amplio espectro que incluiría una presentación clínica con síntomas leves hasta una situación de urgencia vital. Existen situaciones en las que el debut de esta patología puede ser atípica. Ante una glucemia capilar o venosa mayor o igual de 200 mg/dl la realización de una tira de orina en la que se objetivara glucosuria y cetonuria podría confirmar el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

Descripción del caso
Acude a Urgencias una lactante mujer de 6 meses por fiebre de 5 días de evolución (temperatura máxima axilar 383.5ºc) , dificultad respiratoria que ha empeorado en las últimas 24 horas y rechazo de la ingesta. No refieren antecedentes personales de interés. En la exploración física los hallazgos reseñables son: sequedad de labios (no de mucosas) tiraje sub e intercostal moderado (saturación de oxígeno 92%) y crepitantes localizados sobre todo en hemitórax derecho. Se pautan dos tandas de aerosolterapia con salbutamol nebulizado y se solicita una radiografía de tórax. Durante su estancia enUrgencias la paciente presenta una irritabilidad constante que no cede a pesar de la administración de analgesia vía oral. En la radiografía de tórax destaca un incipiente infiltrado en lóbulo medio derecho por lo que solicita una analítica de sangre: hemograma normal, PCR 2.18mg/dl y glucemia venosa de 205 mg/dl; gasometría venosa: ph 7.35 , HCO3 17.1, EB -7.2, Pco2 31.7. Ante este dato, se repite glucemia capilar: 206 mg/dl. Se realiza entonces una determinación de cuerpos cetónicos en sangre: 2.4. Rehistoriando a la madre refiere que la niña no ha ingerido nada en las últimas 12 horas y no ha presentado en los últimos días sintomatología cardinal. Se coloca una bolsa de orina colectora en la que hay glucosuria (250 mg/dl). La paciente se encuentra estable hemodinámicamente y se inicia una expansión con SSF a 10 cc/kg. Los datos clínicos sugieren en ese momento un debut de diabetes mellitus tipo 1 con una cetoacidosis leve. Durante la estancia en Urgencias presenta mejoría clínica evidente y se repite gasometría venosa tras la expansión de volumen resultando normal y una glucemia de 95 mg/dl. Se decide ingreso hospitalario para seguimiento de actitud diagnóstico terapeútica. Las primeras horas de ingreso se pauta sueroterapia a necesidades basales con lo que negativizan tanto los cuerpos cetónicos como la glucosuria. Las glucemias y gasometrías realizadas fueron normales y el cuadro clínico evolucionó como una bronquiolitis aguda moderada que no requirió más soporte respiratorio que unas gafas nasales convencionales comenzando a tolerar de manera adecuada la vía oral en días sucesivos y desapareciendo la irritabilidad . Se realizó una determinación de hemoglobina glicosilada resultando normal. La paciente fue dada de alta y en revisión en consulta se ha constatado que ha permanecido asintomática, con buena ganancia pondero estatural.

Conclusiones
Aunque los datos clínicos con los que contábamos en esta paciente nos orientaban a un diagnóstico de debut de diabetes mellitus tipo 1 de presentación atípica: glucemia plasmática elevada, polipnea, irritabilidad, deshidratación leve…; la evolución clínica de la misma lo descartó. Como se confirmó posteriormente, la paciente había estado en un ayuno prolongado que probablemente propició la existencia de cuerpos cetónicos en sangre. Asimismo, la glucemia elevada pudo derivar de la administración de dos aerosoles de salbutamol inhalado antes de la determinación de la misma.

SP2/d2d3-078 *Diabetes*
¿CONDICIONA EL NIVEL DE CONOCIMIENTOS EN DIABETES EL CONTROL METABÓLICO?
Ferrer, N.[1], Alcón, M.[1], De Arriba, A.[1], Civitani, E.[1], Vara, M.[1], Ferrer, M.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivo
Determinar el nivel de conocimientos sobre la diabetes tipo 1 (DM-1) en una población de pacientes pediátricos y sus cuidadores. Analizar si el nivel de educación condiciona cambios en el control metabólico de la DM-1.

Material y métodos
Estudio descriptivo transversal de tipo observacional realizado en los pacientes controlados en la uni-

dad entre noviembre 2019 y enero 2020, mediante la cumplimentación de un cuestionario elaborado para la ocasión. Los criterios de inclusión fueron tener DM-1 de al menos un año de evolución, edad entre 0-18 años, no manifestar dificultades idiomáticas, participar de forma voluntaria y firmar un consentimiento informado tras su explicación. La encuesta es contestada por los pacientes mayores de 8 años y al menos uno de sus cuidadores, y por uno o ambos cuidadores en el caso de los menores de esta edad. El cuestionario de conocimientos consta de 20 ítems. Se realizó a través de Google Forms para ser cumplimentado a través del móvil en la revisión trimestral. Es una batería de preguntas tipo test, con preguntas agrupadas en 4 dimensiones: "¿qué es la diabetes?", "tratamiento con insulina", "régimen alimenticio y ejercicio" y "autocontrol". La puntuación máxima es de 20 puntos. Además, se han recogido datos sobre el responsable de los cuidados de la diabetes (paciente y/o cuidadores), el nivel académico de los padres, datos metabólicos (HbA1C media en el último año, tiempo en rango, tiempo en hiper/hipoglucemia, dosis insulina en UI/kg/día) y dispositivos tecnológicos que utilizan. Para el estudio estadístico se ha utilizado el programa SPSS v.21 considerando nivel significación $p<0.05$.

Resultados

Se recogieron 141 encuestas de las 100 familias que participaron en el estudio. La edad media de los pacientes era 12,2±3.4 años (3-18 años); duración media de la enfermedad 4.5±3.6 años y HbA1C media 7,3±0.7%. 57 fueron contestadas por los pacientes y 84 por sus cuidadores. El 55,3% creen que la responsabilidad del cuidado de la diabetes recae en todos y 90,1% refieren conocerla y manejarla correctamente. Respecto al bloque de preguntas sobre alimentación, destaca que solo el 39% seleccionó de forma correcta los hidratos de carbono de absorción rápida. La puntuación media global obtenida fue 15.8±2.5, siendo mejor el resultado en los cuidadores (16.3±2.4) que en los pacientes mayores de 8 años (15.1±2.7, a una edad media de 14,23±2,9 y un tiempo de evolución de 4,38±3,5), p=0.007. En el grupo total, no se han observado resultados diferentes según quién se encargue del cuidado de la diabetes, tampoco hay correlación entre las notas de los pacientes y el nivel de estudio de los cuidadores, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad. Respecto a parámetros metabólicos, los pacientes con mejores puntuaciones en el cuestionario presentan menores valores de HbA1C (r=-0.194, p=0.024), menor proporción de tiempo en hipoglucemia (r=-0.273, p=0.001),y menores necesidades diarias de insulina (r=-0.206, p=0.017). A pesar de que el 62,4% refieren saber descargar los datos en los softwares de sus dispositivos, sólo el 30% los descarga para realizar ajustes de tratamiento y tomar decisiones.

Conclusiones

Los cuidadores principales de los pacientes presentan mejores conocimientos que éstos, no presentando correlación (en ambos casos) con el nivel académico de los cuidadores. Un mejor conocimiento de la enfermedad supone un mejor control metabólico y menores necesidades diarias de insulina. Es necesario realizar periódicamente intervenciones educativas en diabetes y sobre los nuevos dispositivos tecnológicos para una mejor autogestión de la enfermedad. Sería útil contar con cuestionarios validados para la evaluación de dichos conocimientos.

SP2/d2d3-079 *Diabetes*

¿MEJORAN LOS PACIENTES CON BOMBA DE INSULINA MINIMED™670G EN MODO AUTOMÁTICO? EXPERIENCIA EN 2 PACIENTES EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

García De Pablo, I.[1], Dorta Luis, I.J.[1], Ontoria Betancort, C.[1], Portela Liste, A.[1], Gutiérrez Vilar, M.[1], Diaz Martín, C.[1].

[1] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad con elevada prevalencia en nuestro medio. Por ello, los tratamientos están en constante evolución e investigación. Desde hace años disponemos de sistemas de infusión continua de insulina (ISCI) y sistemas de monitorización de glucosa (MCG) que han mejorado el control de esta enfermedad. Las últimas novedades en el campo de las "nuevas tecnologías" son las ISCI acopladas a MCG con un sistema "cloosed loop" automático. Lo que hace este nuevo dispositivo es, mediante un algoritmo interno de la bomba, ir ajustando la pauta de basal y los factores de sensibilidad de manera independiente. Con ello, además de parar la infusión de insulina en predicción de hipoglucemia, puede aumentar la infusión de basal en situaciones de hiperglucemia según lo registrado en días previos. Expondremos la evolución (HbA1C, CV, %THiper, %THipo, TR, %Ba,%Bo) de 2 de nuestros pacientes con bomba de perfusión de insulina MiniMed™ 670G (M670G).

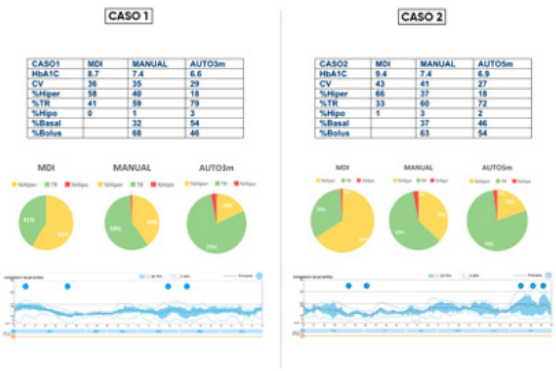
Descripción del caso caso 1

Paciente mujer de 9 años de edad con debut a los 4. Tratamiento con MDI con regular control por alta variabilidad. Tras 3 años y 8 meses iniciamos ISCI con M670G en modo manual. Muy buena evolución (Caso1) con mejoría inicial al pasar de MDI a ISCI en modo manual, con disminución de HbA1C de 8.7% a 7.4%, aumentando el tiempo en rango (TR) de 41% a 59% y % tiempo en hiperglucemia (THiper) de 58% a 40%. Posteriormente a los 3 me-

ses de inicio de modo automático continuación de mejoría con HbA1C 6.6%, TR 79% y coeficiente de variabilidad (CV) de 35% a 29%. Además presenta una disminución de THiper hasta 18%, con un discreto aumento del % tiempo en hipoglucemia (THipo) de 0% a 3% pero ninguna por debajo de 54mg/dl ni clínicamente sintomáticas. Respecto del ajuste %Basal (%Ba) y % Bolus (%Bo) observamos que al inicio del modo manual tenemos un disbalance con más %Bolus (68%) frente a 32% de %Ba. Tras tres meses en modo manual aumento de %Ba a 54% frente a %Bo 46%. CASO2: Paciente mujer de 15 años de edad con debut a los 5. Tratamiento con MDI con mal control por alta variabilidad e hiperglucemia mantenida. Tras 10 años del debut iniciamos ISCI con M670G en modo manual. Evolución espectacular (Caso2) con mejoría al pasar a ISCI en modo manual, con disminución de HbA1C de 9.4% a 7.4%, TR de 33% a 60%, THiper de 66% a 37% y disminuyendo el CV de 43% a 41%. Posteriormente a los 5 meses de inicio en modo automático continuación de mejoría con HbA1C 6.9%, TR 72% y CV de 27%. Muy significativa disminución de THiper hasta 18%, con un discreto aumento del THipo de 0% a 2%, ninguna de ellas grave ni por debajo de 54mg/dl. El igual que en el caso anterior el %Ba-%Bo se inclinaba a favor de bolus 37%-63% , igualándose a los 5 meses con una relación 46%-54%.

Conclusiones

Tras nuestra experiencia con la nueva bomba M670G, podemos concluir que hemos conseguido a corto plazo un mejor control. Observado al iniciar el modo manual y con progresiva mejoría al inicio del modo automático. Observamos mejoría en el TR, HbA1C y el CV, así como disminución del % THiper. Observamos un aumento del %Hipo que tendremos que evaluar con mayor tiempo de evolución ya que impresiona que muchas veces son mediciones del sensor que no se correlacionan con glucemias capilares. Con todo esto podemos concluir que los nuevos sistemas "closed loop" serán una opción terapéutica eficaz para un mejor control glucémico en nuestros pacientes.



SP2/d2d3-080 *Diabetes*

¿VACUNAR DE LA TBC VERDADERAMENTE PROTEGE DE LA DIABETES TIPO1A? ESTUDIO COMUNITARIO DE SALUD PUBLICA

Sarasua Miranda, A.[1], Diez Lopez, I.[2], Gago Martin, R.[1], Gorostiaga Allende, L.[1], Lorente Blazquez, I.[1], Ogueta Lana, M.[3], Sola, C.[4].

[1] OSI Araba - HU Araba- Pediatría, Vitoria. [2] OSI Araba - UPV/EHU - Pediatría, Vitoria. [3] Gobierno Vasco - EJ, Bilbao. [4] Departamento de Salud - GV/EJ, Bilbao.

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1) es una enfermedad autoinmune en la que linfocitos T destruyen las células beta del páncreas. Su incidencia en España se sitúa alrededor de 10-12 casos por cada 100000 niños. La vacuna Bacilo Calmette-Guerin (BCG) administrada en pequeñas dosis estimula la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual "destruye" a los linfocitos T autoinmunes. Asimismo, aumenta la producción de linfocitos T reguladores mediante cambios epigenéticos (desmetilación). Esto permite la regeneración de las células beta, hecho comprobado mediante incrementos de péptido C. Además, mediante cambios en el metabolismo de la glucosa, es capaz de disminuir los niveles de glucemia, cuantificado mediante un descenso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Este efecto se observa a los 3 años y se mantiene hasta 5 años después. La BCG se eliminó del calendario de vacunación del País Vasco el 1 de enero de 2013, siendo la única Comunidad española que la usaba para todos los recién nacidos, con dosis única al mes de vida. Por ello, tenemos un perfecto "escenario" para valorar si su uso influye en la incidencia de DM-1. El objetivo del presente estudio es analizar el posible efecto inmunomodulador de la BCG en la DM-1 en la población pediátrica de Euskadi antes y después de su retirada.

Métodos

Revisión bibliográfica de la relación que existe entre el efecto inmunomodulador de la BCG y la DM-1. Cálculos de incidencia de DM-1 en País Vasco antes y después de la vacuna BCG. Estudio retrospectivo de los casos registrados en País Vasco desde 2007 en menores de 14 años.

Resultados

Si comparamos la incidencia media de DM tipo 1 en País Vasco en los seis años previos a la suspensión de la vacuna (2007-2012) y en los seis años posteriores (2013-2018), no observamos diferencias significativas (12,607 y 12,025 por cada 100000 niños, respectivamente). Asimismo, si comparamos la incidencia media de los niños vacunados frente a los que no lo están en el periodo comprendido entre los años 2013 y 2018, tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas (12,68 y

6,89 por cada 100000 habitantes, respectivamente). Se presentan datos perfilados por cohortes de edad/año.

Conclusiones
La vacuna de la BCG podría llegar a usarse en el tratamiento de la DM-1, así como en otros procesos autoinmunes, alérgicos y/o infecciosos. Aunque los resultados todavía no son concluyentes, se necesitan más estudios en este sentido.

SP2/d2d3-081 *Diabetes*
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS EN CONTEXTO DE DEBUT DIABÉTICO

Menéndez Bango, C.[1], Cuervas-Mons Tejedor, M.[1], Esteban Sanz, R.[1], Blanco Barrio, A.[1], Puente Ubierna, L.[1], Gómez Sánchez, E.[1].

[1] Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

Objetivos
Conocer la epidemiología y características clínico-analíticas de los casos de debut diabético que han requerido ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de un hospital de tercer nivel.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que ingresaron del 1 de junio de 2007 al 31 de diciembre de 2019 en la UCIP del Hospital Universitario de Burgos (HUBU) en contexto de debut diabético a través de la revisión de su historia clínica digital. Para el análisis y recogida de variables se han tomado los puntos de corte y criterios clínicos propuestos en el protocolo actualizado por la sociedad española de cuidados intensivos pediátricos en 2019.

Resultados
La muestra comprende un total de 27 pacientes que cumplen criterio de ingreso en UCIP tras ser diagnosticados de cetoacidosis diabética en contexto de debut. La mediana de edad fue 9,66 años con un rango intercuartílico (IQR) de 4,48. El 63% de la muestra fueron varones. La mediana de peso al diagnóstico fue de 26,7kg (IQR 24,2), no obstante, un 40% de los pacientes referían una pérdida de peso mayor o igual del 5% en el momento del debut. En nuestra serie ningún paciente tenía familiares de primer grado con diabetes mellitus tipo 1. El 55,5% de los pacientes consultaron por sus síntomas en Urgencias, el 22% remitidos tras sospecha diagnóstica en Atención Primaria y el 18,5% trasladados de otros centros. La mediana de días con síntomas hasta la primera consulta fue de 15 días (IQR 20), siendo los principales motivos poliuria y polidipsia con un 100% y 92,5% respectivamente. La triada clásica (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) estuvo presente sólo en el 40% de los pacientes. El principal motivo de ingreso en UCIP fue por acidosis grave (52% de los pacientes); otros motivos fueron: cifras de glucemia mayores de 600 mg/dl (18,5%), imposibilidad de cuidados adecuados en hospitalización general (22%) o alteraciones electrolíticas graves (7,5%). Al diagnóstico, la glucemia y cuerpos cetónicos medios obtenidos fueron 528 mg/dl y 5,3 mmol/L respectivamente, con una mediana de tiempo hasta valores de glucemia menores de 300 mg/dl de 3 horas (IQR 3). Los datos gasométricos registrados son (expresados en media): pH 7,09, HCO3 9,09 mmoL/L, EB -18,5. El nivel medio de HbA1c en el momento del debut fue 11,06%. En el estudio posterior de reserva y autoinmunidad pancreática los resultados obtenidos fueron (expresados en media): péptido C 0,3 ng/ml, anticuerpos anti-Insulina 35%, anti-tirosin fosfatasa 2 68%, anti-glutamato descarboxilasa 73% y anti- anticuerpos anti-islote pancreático 36%. La mediana de tiempo de infusión de insulina intravenosa fue 24 horas (IQR 21); la mediana de inicio de tratamiento con insulina subcutánea basal, de 32 horas (IQR 22) y en forma de bolos a las 26 horas (IQR 20). Se mantuvieron a dieta absoluta hasta iniciar tolerancia enteral una mediana de 24 horas (IQR 18). La mediana de tiempo de ingreso en UCIP fue de 48 horas (IQR 39), posteriormente salvo los trasladados a su hospital de origen, todos recibieron educación diabetológica y pauta MDI en planta de hospitalización previo al alta. No se encontró en ningún paciente datos de retinopatía ni patología orgánica pancreática. No falleció ningún paciente.

Conclusiones
1.En los ingresos en UCIP en el HUBU al debut de su diabetes, la mediana de edad fue 9,66 años, similar a lo descrito en la literatura, al igual que la distribución por sexos. 2.Los síntomas clásicos de poliuria y polidipsia se mantienen como predominantes, sin embargo, la triada clásica completa sólo estuvo presente en un 40% de la muestra. 3.En la mayoría de los pacientes se encontraron datos de autoinmunidad pancreática.

SP2/d2d3-082 *Diabetes*
CAMPAMENTO PARA NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ANÁLISIS DE IMPACTO EN EL AUTOCONOCIMIENTO Y AUTOCONTROL DE SU ENFERMEDAD

Navarro Rodríguez-Villanueva, Á.[1], Paul Nadal, A.[1], López Rojo, M.[1], Aznar Gracia, L.[1], Ferrer Lozano, M.[1], De Arriba Muñoz, A.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos
Evaluar el impacto de la asistencia al campamento para niños con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en sus conocimientos sobre la enfermedad. Analizar el control metabólico durante el campamento. Valorar la satisfacción por parte de los niños y de sus padres de las clases de educación diabetológica y de otros aspectos del campamento.

Material y métodos
Se seleccionaron todos los asistentes a un campamento para niños con DM1 (edades entre 9-18 años). Se elaboró un cuestionario de autonomía (evaluada del 0 al 9) y conocimientos (22 preguntas) fraccionadas en alimentación (7 preguntas), insulinoterapia (5 preguntas) y autocontrol (10 preguntas). Finalmente, se solicitaba al participante que autoevaluara sus conocimientos sobre la diabetes del 1 al 10. Este cuestionario se realizó pre y post-intervención de las clases de educación diabetológica impartida por personal sanitario. Se realizó una encuesta de satisfacción con dichas clases a los niños y posteriormente a los niños y padres acerca de distintos aspectos del campamento. Para evaluar el control metabólico se registró el % de tiempo en rango, en hipoglucemia y en hiperglucemia previo y durante los diez días de duración del campamento mediante el Freestyle Libre® (FSL). Las comparaciones intrasujeto se hicieron con t-Wilcoxon y ANOVA para grupos. Para las correlaciones se utilizó "r" Pearson con el software SPSS.

Resultados
La muestra final fue de 49 individuos. La prueba post-intervención mostró una mejoría estadísticamente significativa de un 9.1% de puntos en el resultado total del test (p = 0) y, específicamente, 13.6% puntos en los conocimientos sobre alimentación (p = 0) y +8.5% de puntos en el apartado de autocontrol y descompensaciones (p = 0). No se apreciaron diferencias en relación a la edad del participante. La mejoría media en la autopercepción de conocimientos fue escasa. La educación diabetológica se evaluó de forma positiva (media 9.17 sobre 10). Respecto al tiempo en rango (70-180 mg/dl) analizado con FSL durante el transcurso del campamento fue de 53.4% ± 15.45, en hipoglucemia 5.9% ± 5.03 y en hiperglucemia 40.7% ± 17.2. No hubo ningún episodio de hipoglucemia grave ni cetoacidosis. Respecto al mes previo disminuyó tanto el tiempo en rango (-1.6% ± 19.1) como el de en hipoglucemia (-1.64% ± 5.6), y aumento el tiempo en hiperglucemia (3.2% ± 20.2), aunque sin mostrar significación estadística. Sí se apreció una diferencia estadísticamente significativa en el número de lecturas al día con el FSL (p = 0). Todos los aspectos del campamento fueron valorados muy positivamente (6.67 puntos sobre un máximo de 7) y la mayor ventaja, desde el punto de vista de los padres, es que ganan autonomía.

Conclusiones
El campamento para niños y adolescentes con DM1 mejora sus conocimientos sobre la enfermedad. En cuanto a su autocontrol, los asistentes presentan un mayor uso del sistema de monitorización y muestran unos niveles glucémicos similares a los previos, aunque con mayor tendencia a la hiperglucemia. Los pacientes mayores de 12 años presentan mayor autonomía que los menores. Los niños valoran muy positivamente el temario recibido y el formato en el que se imparte. Desde el punto de vista psicosocial destacaron positivamente la autonomía adquirida, la convivencia y amistad con otros niños con DM1 y el aprendizaje sobre diabetes.
Bibliografía: Mensing, C., Boucher, J., Cypress M. National Standards for Diabetes Self-Management Education THE NATIONAL STANDARDS. Diabetes Care. 2000;23(5):682–9. Ciambra R, Locatelli C, Suprani T, Pocecco M. Management of diabetes at summer camps. Acta Biomed. 2005;76 Suppl 3:81–4. American-Diabetes-Association. Diabetes Management at Camps for Children With Diabetes. Diabetes Care. 2012;35(Suplement 1):572–3.

SP2/d2d3-083 *Diabetes*
CONTROL GLUCÉMICO MEDIANTE MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA, HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y CALIDAD DE VIDA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Alonso Rubio, P.[1], Bahillo Curieses, M.D.[2], Prieto Matos, P.[3], Bertholt Zuber, M.L.[4], Murillo Vallés, M.[5], Prado Carro, A.M.[6], Rodríguez Estévez, A.[7], Huidobro Fernández, B.[8], Chueca Guindulain, M.J.[9], Berrade Zubiri, S.(10), Díez López, I.(11), Grau Bolado, G.(12), Fernández Ramos, M.(13), Rica Echevarría, I.(14), Rodríguez Dehli, C.(15), Martín Alonso, M.[3], Riaño Galán, I.(16).

[1] Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea. [2] Hospital Clínico Universitario de Valladolid., Valladolid. [3] Hospital Universitario de Salamanca., Salamanca. [4] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. [5] Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. [6] Hospital Teresa Herrera., A Coruña. [7] Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. [8] Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón. [9] Complejo Hospitalario de Navarra, Badalona. (10) Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. (11) Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz.. (12) Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. (13) Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. (14) Hospital Universitario Cruces., Barakaldo. (15) Hospital Universitario San Agustín, Avilés. (16) Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción
Los sistemas de monitorización intersticial de glu-

cosa (MIG) aportan más información acerca del control glucémico que la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Permiten cuantificar la glucosa media, la variabilidad y el porcentaje de mediciones de la glucosa intersticial en objetivos glucémicos, definido como tiempo en rango (TIR), así como el tiempo transcurrido en hiperglucemia e hipoglucemia. En función del control glucémico, los niños y adolescentes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) pueden presentar diferencias en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS). Objetivos: Analizar la relación entre la HbA1c, parámetros de control glucémico obtenidos mediante MIG y la CVRS en pacientes pediátricos en nuestro medio.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo mediante recogida de variables de control glucémico y entrega de cuestionarios de CVRS en niños y adolescentes españoles con DM1 entre 8 y 18 años, en seguimiento en Unidades de Diabetes Infantil de 12 hospitales. Los pacientes fueron reclutados mediante muestreo consecutivo hasta un número mínimo de 15- 20 pacientes por centro. Se recogió el valor de la última HbA1c realizada, así como la HbA1c estimada (eHbA1c), el TIR (glucosa intersticial entre 70-180 mg/dl), el tiempo en hiperglucemia (glucosa intersticial > 180 mg/dl) e hipoglucemia (glucosa intersticial < 70 mg/dl) de las últimas dos semanas mediante las plataformas de descarga de distintos sistemas de MIG. Se utilizaron los cuestionarios DISABKIDS genérico de enfermedades crónicas y DISABKIDS Diabetes, este último compuesto por 10 preguntas y 2 escalas que reflejan el impacto de la enfermedad y del tratamiento en la CVRS. Cada escala puntúa de 0 a 100, correspondiéndose mayor puntuación con mayor CVRS. Se realizó un análisis de correlación bivariada, expresado mediante índice de correlación de Pearson (r) y su significación estadística (p), programa SPSS v.22. Estudio aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica.

Resultados

De un total de 213 pacientes, se excluyeron 13 casos por carecer de datos completos, conformando la muestra final 200 pacientes (51% varones) con una edad media de 12,68 ± 2,40 años. El 87% de los pacientes utiliza un sistema de monitorización de la glucosa tipo Flash y el 13% un dispositivo de monitorización continua de glucosa en tiempo real.

La HbA1c se correlaciona positivamente con el tiempo en hiperglucemia. El TIR se correlaciona negativamente con la HbA1C y el tiempo en hiperglucemia. La eHbA1c se correlaciona de forma muy discreta negativa con el TIR. No se encontró correlación entre la HbA1c, el TIR y el tiempo en hipoglucemia con la CVRS.

		HbA1c (%)	eHbA1c (%)	TIR (%)	Tiempo Hiperglucemia (%)	Tiempo Hipoglucemia (%)	Genérica enfermedad Crónica (0-100)	Impacto diabetes (0-100)	Impacto tratamiento (0-100)
		$\bar{X}$ (DE)							
		7,08 (0,79)	7,76 (4,45)	57,67 (16,74)	36,66 (17,73)	5,67 (4,83)	80,32 (13,66)	60,81 (16,23)	65,59 (26,19)
HbA1c	r	1	0,17	-0,72	0,72	-0,16	0,02	-0,08	-0,10
	p		0,02	0,00	0,00	0,03	0,74	0,25	0,16
TIR	r	-0,72	-0,31	1	-0,96	0,07	0,04	0,09	0,07
	p	0	0,00		0,00	0,36	0,58	0,21	0,32
Tiempo Hipoglucemia	r	-0,16	-0,16	0,07	-0,33	1	-0,06	-0,08	-0,10
	p	0,03	0,03	0,36	0,00		0,40	0,24	0,18

Conclusiones

Los sistemas de MIG aportan información muy valiosa del control glucémico de los niños con Diabetes. Nuestros pacientes presentan un buen control glucémico con alta puntuación de calidad de vida percibida evaluada por el instrumento genérico DISAKIDS de enfermedades crónicas. Expresan mayor afectación de su calidad de vida en relación con el impacto de la Diabetes y su tratamiento. No encontramos relación entre el control glucémico y la CVSR en nuestros pacientes.

SP2/d2d3-084 *Diabetes*

DIABETES MELLITUS 1A Y TRASTRONSO ALIMENTARIOS: UNA DUALIDAD REAL Y DE ALTO RIESGO

Diez Lopez, I.[1], Sarasua Miranda, A.[2], Lorente Blazquez, I.[2].

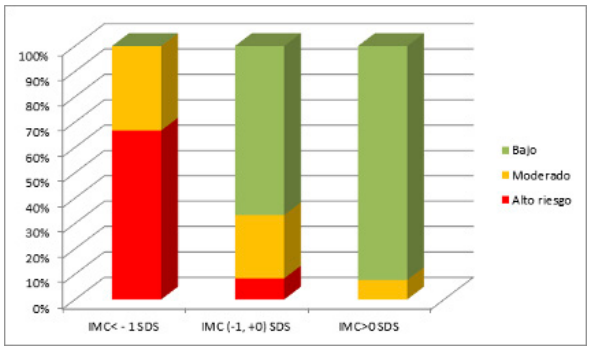
[1] OSI Araba - UPV/EHU - Pediatría, Vitoria. [2] OSI ARABA - HU Araba - Pediatría, Vitoria.

Es conocido que los pacientes afectos de patologías crónicas pueden tener mayor riesgo de sufrir trastornos de la conducta alimentaria. Así mismo la prevalencia de estos casos es creciente en una población, la adolescente, preocupada por su imagen corporal. En España los últimos estudios realizados coinciden en señalar una tasa de prevalencia de casos de TCA en población adolescente de alrededor del 4,1 - 4,5%, siendo la anorexia en el 1%. Esta prevalencia es mayor si cabe en personas que están continuamente pendientes de su alimentación, como la población DM. Existen herramientas validadas fáciles de utilizar en la clínica para detectar estos casos, como es el caso del “Screen for Early Eating Disorders Signs” (SEEDS) del IDC, Melrose Center-USA Powers et al 2016. Objetivo: Evaluar la prevalencia de pacientes en riesgo de TCA en nuestra población de DM tipo1 mediante la escala SEEDS.

Métodos

pacientes DM1 de más de 12 años, escolarizados, con al menos 6 meses de evolución desde el debut. Uso de sistema FREESTYLE libre >85%. Valoración de edad, sexo, peso, talla, IMC (Carrascosa 20210), edad del debut, HbA1c. Escala SEEDS, cuestionario 20 preguntas. Bajo riesgo <68, moderado 69-84, alto>85 score. Estudio comparativo.

IBM SPSS Stastistics 19.0., muestras pareadas no paramétrico n<30.



Resultados
28 niños (15♂), edad media 14.5 a [12-17]. HbA1c (DCA): 7.7% [6.8-9.2], tiempo del debut 3.8a [0.8-10.1], peso medio -0.32 SDS [-1.2,+0.8], IMC medio – 0.28 SDS [-1.4,+0.9]. Resultados score 3 casos alto riesgo (10%), 5 casos riesgo moderado (18%) y 21 de bajo riesgo (72%). TOTAL alto y moderado è 8 casos 28.5%, OR respecto a población general 2.1-2.5 p:0.002 Si se valora la distribución de casos según sexo, el femenino aglutina el 100% de los graves (3/3) y el 60% de los moderados (3/5). El IMC<1 sds (aprox p15) aglutina el 66% de los graves.

Conclusión
Asumimos que este estudio puede plantear algunas deficiencias debido al tamaño de la muestra. pero nuestro estudio demuestra la existencia un mayor riesgo de TCA en la población DM1, una correlación positiva entre el sexo y el valor de IMC. Otras conductas de riesgo en estas edades (alcohol, otros tóxicos) podrían ser sumativas como factor de riesgo. Se debería disponer del apoyo suficiente de psicología en el control del paciente DM1 adolescente.

SP2/d2d3-085 *Diabetes*
DIABETES MELLITUS NEONATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

López López, S.[1], Toledo Machado, L.[1], González Luis, G.[1], Domínguez García, Á.[1], Quinteiro González, S.[1], Nóvoa Medina, Y.[1].

[1] Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción
La diabetes mellitus neonatal (DMN) es una forma rara de diabetes que aparece en los primeros 6-12 meses de vida, en relación a alteraciones monogénicas. El diagnóstico molecular permite identificar el defecto genético implicado, prever la aparición de alteraciones sistémicas y ofrecer un tratamiento individualizado. Actualmente se conocen más de 40 genes implicados, siendo las mutaciones en KCNJ11, ABCC8, INS y alteraciones en la impronta del gen 6q24 las más frecuentes. Así mismo, precisamente estas 4 pueden resultar en una afectación transitoria, con posible reaparición posterior. La monitorización continua de glucosa (MCG) en el período neonatal constituye un método seguro y fiable. El sistema Enlite® (Medtronic) es el más utilizado, dada la facilidad de inserción en niños con escaso panículo adiposo. El tratamiento indicado para la DMN es la perfusión de insulina intravenosa. Algunos casos presentan buena respuesta al tratamiento con glibenclamida (mutaciones en ABCC8, KCNJ11 y las relacionadas con la región 6q24), por lo que diversos autores recomiendan iniciar tratamiento empírico con este medicamento si se prevé demora en el resultado del estudio genético.

Descripción del Caso/Evolución
Presentamos el caso de un neonato de sexo femenino diagnosticada de diabetes a los 10 días de vida (glucemias de 201-214 mg/dl). Antecedentes personales: parto eutócico, edad gestacional 39 semanas, peso al nacimiento 2260 gramos y talla 45 cm (< p3). Al 13º día de vida se inicia tratamiento con insulina intravenosa (0.2 UI/Kg/día), ajustando la dosis los días siguientes (0.2-0.4 UI/Kg/día). El 26º día de vida (peso 2.900g), se inicia MCG con sensor Dexcom® G6. Se había intentado su inserción sin éxito el 14º día de vida (peso 2480g). Durante dos días y medio se realizaron controles de glucemia capilar horarios de forma simultánea al uso de MCG (glucómetro SATAT STRIP XPRESS). Posteriormente se espaciaron cada 3 horas y se suspendieron el día siete de uso. La diferencia de glucemia media entre ambos fue de 29 mg/dL el primer día, 26 mg/dL el segundo y 11-15 mg/dL entre el tercer-quinto día. El sexto día aumentó a 21 mg/dL influido por un único valor extremo con una diferencia de 79 mg/dL (118 capilar y 197 sensor). Al ingreso se solicitó estudio genético para DMN. Dada la demora en los resultados, se inició tratamiento con glibenclamida el día 33º de vida (0.2 mg/Kg/día), disminuyendo la dosis de insulina a 0.2 UI/Kg/día. Las cifras de glucemia medias las 24h pre- y post uso de glibenclamida fueron de 156 mg/dl y 128 mg/dl respectivamente. Durante los dos días siguientes se incrementó la dosis a 0.4 mg/Kg/día, y se suspendió la insulina intravenosa. La glucemia media fue de 107 mg/dl los cuatro días siguientes, sin aparición de hipoglucemias. Por disminución de las cifras de glucemia, se suspende la glibenclamida 5 días tras su inicio. Desde ese momento, la paciente ha mantenido cifras de glucemia normales sin tratamiento. Once semanas tras su extracción se recibe el resultado del estudio genético, presentando: *Gen ABCC8: cambio en heterocigosis c.632A>C (p.Q211P), probablemente patogénico. *Gen SLC19A2: cambio en heterocigosis c.1189A>T (p.R397*)

Conclusiones/Recomendaciones
La DMN es una enfermedad infrecuente. La MCG puede ayudar a controlar las cifras de glucemia, minimizando la realización de glucemias capilares. A menudo el diagnóstico genético puede demorarse y en esos casos hay que valorar la opción de iniciar tratamiento con sulfonilureas de forma empírica. La utilización de monitorización continua puede ser útil en pacientes afectos de DM neonatal. El inicio de tratamiento con glibenclamida de forma empírica puede ayudar a mejorar el control metabólico, agilizar el alta y disminuir el uso de tratamiento invasivo en nuestros pacientes.

SP2/d2d3-086 *Diabetes*
DIABETES NEONATAL: EL INTERÉS DE UNA PATOLOGÍA INFRECUENTE
Ariza Jimenez, A.B.[1], Fernandez Ruiz, L.[1], De La Camara Moraño, C.[1].

[1] Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción
La diabetes neonatal es una forma monogénica de diabetes que aparece en los primeros 12 meses de vida, y que debe sospecharse en caso de hiperglucemia mayor a 250mg/dl que persiste más de 7-10 días, habiéndose descartado otras causas.. Presenta una incidencia 1/90000 a 1/160000 recién nacidos vivos. La genética molecular puede diagnosticar el 80% de estos casos.

Caso clínico
Presentamos dos casos de diabetes neonatal de nuestro centro. El primer caso se trata de un neonato de 23 días de vida que ingresa en neonatología por una tumoración retroauricular sin otra sintomatología asociada. Como antecedentes se trata de un recién nacido a término con embarazo controlado sin riesgo infeccioso, y parto vaginal eutócico. La somatometría al nacimiento fue P 3050g L 52cm. Recibe lactancia materna exclusiva. Se realiza analítica al ingreso que presenta parámetros infecciosos negativos, gasometría normal y glucemia de 415 mg/dl con glucosuria presente y cuerpos cetónicos negativos. Se rehistoria presentando abuelo con DM tipo 2 y tío abuelo materno DM tipo 1. Se estudia autoinmunidad para diabetes que es negativa y HLA que son POSITIVOS. Inicia monitorización continua de glucosa y tratamiento con cloxacilina e insulinoterapia en perfusión a 0.05 UI/kg/h, requiriendo durante su evolución hasta 0.5UI/kg, lo que posibilita el paso a insulina subcutánea con levemir 0.5 UI a las 9:00 h y 1 UI a las 21:00 h. Tras recibir estudio genético, el cual presenta en heterocigosis una mutacion ABCC8, inicia glibenclamida a 0.2 mg/kg/d con descenso paulatino y retirada de insulina con buena respuesta. Tras 3 meses con glibenclamida se inicia retirada de la misma, encontrándose en la actualidad sin tratamiento con controles glucémicos normales. El segundo caso es un neonato de 16 días de vida que ingresa en neonatología tras cirugía de coartación de Aorta. Como antecedentes es un recién nacido a término con diagnostico prenatal de coartación y riñón displásico poliquístico. Serologías negativas. Parto inducido vaginal eutócico con P 2030g y L 45 cm. Tubulopatía proximal con proteinuria, crisis occipitales e hiperglucemias desde el nacimiento. Recibe nutrición parenteral exclusiva. A la exploración se observa hernia inguinal. No hay antecedentes familiares de diabetes. La autoinmunidad de diabetes es negativa y el péptido C normal. Inicia monitorización continua de glucosa y pauta de fluidoterapia insulinica a 0.02-0.03 UI/Kg/h, permitiendo paso a bomba de infusión continua con dosis diaria total de 1.2 UI/kg/día, con progresiva normalización de glucemia y retirada de insulina al mes de vida. En la genética se observó mutación 6q24.2 y 20p13. En la actualidad continua sin tratamiento con glucemias normales.

Conclusión
Como conclusión, destacamos el diagnóstico de nuestro primer caso como hallazgo casual en un niño asintomático. Por otro lado, en nuestra experiencia el estudio genético nos permitió elegir el tratamiento más idóneo, establecer el pronóstico (transitorio vs permanente) y dar consejo genético. Y la monitorización continua de glucosa y la bomba de infusión continua nos posibilitó un ajuste más preciso de las glucemias.

SP2/d2d3-087 *Diabetes*
DIABETES RELACIONADA CON FIBROSIS QUÍSTICA: ¿HA VARIADO SU PREVALENCIA CON EL PASO DE LOS AÑOS? EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Portillo Nájera, N.[1], Casiello, A.C.[2], Grau Bolado, G.[3], Vela Desojo, A.[4], Rodríguez Estévez, A.[3], Rica Etxebarria, I.[3].

[1] Hospital Alto Deba. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces. , Arrasate/ Mondragón. [2] Hospital de Niños Victor J. Villela, Rosario., Argentina. [3] Hospital Universitario de Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces., Barakaldo. [4] Hospital Universitario de Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces., Barakaldo.

La diabetes Mellitus relacionada con la fibrosis quística (DRFC) es multifactorial. Existe una insulinopenia secundaria a la disminución de la masa de células beta pancreática (cel. B) y una disfunción de las mismas, relacionada con múltiples causas. En esta disfunción cabe destacar el papel de la alteración de secreción de incretinas, secundaria a la insuficiencia exocrina, y el efecto de la mutación en

el gen regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) de la cel. B. Un manejo multidisciplinar de estos pacientes y el correcto tratamiento de la DRFC tiene un impacto beneficioso en su evolución a largo plazo. En la actualidad, no existe un consenso establecido para el uso de la monitorización continua de glucosa como método de despistaje o de diagnóstico de la DRF, y se continúa usando los métodos clásicos de diagnóstico como la glucemia basal, sobre carga oral de glucosa (SOG), Hemoglobina glicada (HbAC1) Objetivos: Conocer la prevalencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado (TMH) en personas con fibrosis quística (FQ) durante la segunda década de la vida, en un hospital terciario. Conocer la evolución de prevalencia de los TMH en el tiempo (años 2008 y 2019). Valorar su posible relación con el IMC y la función respiratoria.

Pacientes y métodos

Estudio observacional realizado en pacientes mayores de 10 años afectos de FQ controlados en endocrinología pediátrica. Las variables estudiadas han sido: SOG con determinación de glucosa e insulina, HbA1C media del último años, Índice de Masa Corporal (IMC-SDS) y Función respiratoria valorada por la media anual del volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1). Hemos comparado los resultados obtenidos en una muestra controlada en el 2008 y un corte transversal realizado en 2019, así como la respuesta de la SOG (normal, intolerancia hidrocarbonada o diabetes) con el resto de variables. Estudio estadístico Test U-Mann-Whitney, para comparación de medias.

Resultados

	2008		2019
	Transversal n:44 (33% mujeres)	Seguimiento a 4 años. n:33	Transversal n: 30 (55,2% mujeres)
Edad (años)	13,2 ± 2,5	12,4 ± 2,1	14,1 ± 2,
IMC (SDS)	-0,2 ± 0,9	-0,1 ± 0,1	-0,6 ± 0,8
FEV1 (%)	87,8 ±16,9	85,3 ±14	85,4 ±15,5
SOG	11% DM 19% Intolerancia 70% Normal	21% DM 25% Intolerancia 54% Normal	3,3 % DM 34,8 % Intolerancia 61,9 % Normal
HbA1C (%)	5,6 %		5,4 %

En 2008 los pacientes con OGTT alterada (intolerancia o diabetes) tienen mayor HbA1c (5,9 vs 5,5; p < 0,05) y peor FEV 1 (73 vs 95%; p < 0,05). En 2019, el grupo con OGTT alterado tiene mayor HbA1c (5,6 vs 5,3, p < 0,05), sin relación con resto de variables.

Conclusiones

Existe una escasa incidencia de diabetes relacionada con FQ que refleja un buen control global de estos pacientes, favorecido posiblemente por su seguimiento multidisciplinar. Globalmente, la respuesta alterada a la OGTT es similar en el 2008 y actualmente. Las nuevas terapias con Moduladores del regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) plantean en el futuro, una posible utilidad en fases precoces de la enfermedad hidrocarbonada en pacientes con FQ.

SP2/d2d3-088 *Diabetes*

EDAD Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN COMO PRINCIPALES FACTORES CONDICIONANTES DEL CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES MELLITUS

Alcon, M.[1], Ferrer, N.[1], Rubio, P.[1], Civitani, E.[1], Ferrer, M.[1], De Arriba, A.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos

Conocer el control metabólico de una muestra de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en un hospital de tercer nivel. Establecer la relación entre el grado de control metabólico y el tipo de tratamiento, edad, tiempo de evolución de la enfermedad y uso de la monitorización continua.

Material y métodos

Estudio observacional analítico y retrospectivo realizado a los pacientes en seguimiento por la unidad de diabetes infantil, valorados en consulta entre octubre de 2019 y enero de 2020. Se ha revisado su control metabólico a lo largo del último año, edad y tiempo de evolución, HbA1c, tiempo en rango, porcentaje de hipoglucemias e hiperglucemias, uso de sensor, tipo de tratamiento, presencia de descompensaciones graves en este tiempo y existencia de comorbilidades. Los datos obtenidos se han analizado mediante el paquete estadístico SPSS, realizando método de correlación de Pearson y estableciendo como nivel de significación p<0.05.

Resultados

La muestra consta de 103 casos (varones 56%, mujeres 44%), de edad media de 12.3 3 +/- 3.92 años y tiempo medio de evolución de 7.23 +/- 3.60 años. La HbA1c media en el último año es de 7.35% +/- 0.88, presentando el 30,10% de los casos una HbA1C< 7%. El 75% de los pacientes usan múltiples dosis de insulina (MDI) y el 25% sistema de infusión continua de insulina (ISCI), con una dosis media de 0.79 +/- 0.28 U/kg/día. 4 pacientes (4.95%) han presentado una descompensación grave por cetoacidosis en el último año, y 16 pacientes (15.84%) presentan comorbilidad, predominando celiaquía (31.25%) e hipotiroidismo (43.75%). Ningún paciente presenta retinopatía y solamente uno microalbuminuria. La HbA1c media del último año en menores de 12 años (n=41) es de 7,02% +/- 0,60, teniendo un valor < 7% el 43,90% de los pacientes y en mayores de 12 años (n=60) es igual a 7.57% +/- 0.97, con un 31,70% con < 7% (p=0.001). No existen diferencias en cuanto a la HbA1c media en función del

sexo. Del total de casos, un 94% lleva sensor, la media del tiempo en rango (70-180 mg/dl) es 56,28% +/- 17.10, estando en hiperglucemia el 38.88% +/- 17.81 del tiempo y en hipoglucemia el 4.91% +/- 6.58. La mayoría de pacientes lleva sensor de tipo discontinuo (80%), siendo la media de escaneos diarios es de 11.40 +/- 10.27, con una disponibilidad del 87.31% +/- 16.34 de los datos. En el estudio de relación entre variables, observamos un mayor valor de HbA1C a mayor edad del paciente (r=0,365, p=0,000), mayor tiempo de evolución de la enfermedad (r=0.389, p=0.000) y mayor tiempo en hiperglucemia (r=0.292, p= 0.001). Mayor tiempo en rango se relaciona con menor HbA1c media (r=-0.654, p=0.000), mayor número de escaneos diarios (r=0.323, p= 0.019) y menores necesidades de insulina (r=-0.279, p=0.008). No se han observado diferencias entre el control metabólico (HbA1C y tiempo en rango) y el tipo de tratamiento (MDI o ISCI) o sistema de monitorización (continua/discontinua).

Conclusiones

Un correcto uso del sistema de monitorización de glucemia se traduce en un mejor control metabólico de la muestra de pacientes estudiados. A pesar de los avances tecnológicos, menos de un tercio de nuestros pacientes cumplen el objetivo de HbA1C <7%, especialmente los adolescentes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que se deben intensificar las medidas de intervención terapéutica en este grupo de edad.

SP2/d2d3-089 *Diabetes*

EDEMA INSULÍNICO EN ADOLESCENTE CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

Hernandez, M.[1], Fernandez, L.[1], González, T.[1], Castellarnau, E.[1], Terradas, P.[1].

[1] Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

Introducción

El edema insulínico es una complicación rara e infradiagnosticada. Aparece poco después del inicio de la terapia intensiva con insulina en pacientes con nuevo diagnóstico de diabetes mellitus (DM) tipo 1. También se ha descrito en pacientes con DM1 ya conocida al cambiar el tratamiento en pauta bolo-basal a infusor continuo subcutáneo de insulina o pacientes con DM2 con mal control metabólico al inicio de la insulinización. La fisiopatología no está clara. Se cree que interviene el aumento de la permeabilidad capilar asociada a la hiperglucemia crónica con fuga de agua y albúmina a los tejidos. Otro mecanismo sería el aumento transitorio de ADH y aldosterona por diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia así como el efecto directo antinatriurético de la insulina. Por último, la hipoglucemia relativa tras el inicio de la insulina que estimula la producción de glucagón y cortisol con la consiguiente reducción de la excreción renal de sodio y agua. El primer caso pediátrico data del año 1979 y hasta ahora son muy pocos los casos descritos. En edades pediátricas hay una clara predominancia en el sexo femenino.

Descripción del caso

Niña de 14 años previamente sana que consulta por poliuria y polidipsia de 1 año de evolución, abdominalgia de varios meses y pérdida de 3 kg en la última semana. Padre con DM2, abuelo materno con DM1, madre lupus eritematoso sistémico. Presenta un peso de 55kg, talla de 158cm, IMC de 22 (+1DE). TA 129/86 (P95/P95). Estadio V de Tanner. Glucemia capilar 533mg/dl, cetonemia capilar 7.1mg/dl. No acidosis metabólica. Se diagnostica de debut DM y se instaura tratamiento con insulina subcutánea en régimen bolus-basal (dosis total insulina 1 UI/kg/día). A los 4 días se remite a domicilio. En analítica de estudio inicial destaca una HbA1c 13.2%, TSH 8.58uUI/ml (0.51-4.94). Anticuerpos (Ac) antitiroideos negativos, celiaquía negativa, Ac.anti-GAD y Ac.anti islotes pancreáticos negativos. Una semana más tarde consulta por aparición de edemas de 48 horas de evolución. Buen estado general sin disnea. Aumento de 8,7 kg de peso en 7 días (63,7Kg). TAS 125/80 (P95/P95). A la exploración física destaca edema bimaleolar con fóvea hasta rodillas. Análisis de orina con ratio proteína/creatinina, excreción fraccional de sodio y volumen orina de 24h normal. Análisis de sangre urgente destaca leve hipertransaminasemia (ALT 78 U/l, AST 61 U/L) con hipoproteinemia (6g/dl) con función renal normal. Se realiza radiografía de tórax y ECG sin alteraciones. Ecografía tóraco-abdominal con mínimo derrame pleural bilateral en senos costofrénicos posteriores de un grosor subcentimétrico. Mínima lámina de líquido en pelvis menor no significativa. Se inicia tratamiento conservador con restricción hídrica. En menos de 24h se objetiva mejoría del edema y pérdida de peso. A las 48 horas se amplía estudio analítico donde la función tiroidea, cortisol, aldosterona, hormona antidiurética y autoinmunidad hepática fueron normales. Es dada de alta a domicilio (peso 60,3 kg) con mejoría completa de los edemas en una semana.

Conclusiones

El edema insulínico es una entidad que debe considerarse en cualquier paciente que se inicie una pauta de insulina o se intensifique la misma para mejorar su control metabólico. Debe descartarse siempre antes problemas cardíacos, hepáticos y renales. Suele autolimitarse en pocos días y raramente precisa tratamiento con diuréticos. Se podría prevenir con una mejoría del control glucémico más progresiva evitando el aumento rápido de las dosis de insulina.

SP2/d2d3-090 *Diabetes*

EL HELADO EDULCORADO CON TAGATOSA NO PROVOCA MODIFICACIÓN EN LA GLUCEMIA EN NIÑOS CON DIABETES

García Zarzuela, A.[(1)], Domínguez Riscart, J.[(1)], Ruiz Ocaña, P.[(1)], Guerriero, C.[(2)], Mateos Bernal, R.M.[(3)], Lechuga Sancho, A.M.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. [(2)] Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA), Cádiz. [(3)] Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. Biotecnología, Biomedicina y Salud Pública. Universidad de Cádiz., Cádiz.

Introducción

La tagatosa es azúcar naturalmente presente en algunas frutas en pequeña proporción, que puede producirse a escala industrial, y con excelentes cualidades organolépticas. Es un isómero de la fructosa con un bajo índice glucémico (IG=3), esto se debe fundamentalmente a su baja biodisponibilidad, a su capacidad de inhibir disacaridasas, y a su completo aclaramiento hepático. Su consumo, reduce la HbA1c, la glucemia postprandial, las cifras de colesterol total y aumenta los niveles de HDL en pacientes con DM2. Nos propusimos investigar el uso de este edulcorante en la confección de helados de chocolate, y analizar la respuesta postprandial de glucosa en un grupo de niños con DM1, con monitorización FLASH de la glucemia intersticial, SIN administrar insulina rápida.

Material y métodos

Reclutamos a 10 pacientes pediátricos con DM1 de más de un año de evolución, con monitorización intermitente de glucosa tipo FLASH freestyle® y seguimiento en la consulta de diabetes de nuestro centro, que firmaron y aceptaron el consentimiento informado del estudio. Se les invitó a tomar un helado (80 g) de chocolate edulcorado al 100% con tagatosa, SIN administrarse insulina rápida en forma de bolo para la ingesta. Registramos datos sociodemográficos, antropométricos, insulinoterapia y de control metabólicos en sangre, así como durante el estudio determinamos la glucemia capilar justo antes de la ingesta del helado y a la hora y la glucemia intersticial del MIG en los momentos -60, 0, 60 y 120 minutos de la ingesta. Se excluyeron aquellos que no presentasen cifras estables de glucemia la hora anterior al ensayo.

Resultados

Participaron 10 pacientes, 7 niñas y 3 niños, con una mediana de edad de 10,75 años [9.5 - 12.75], 5 de ellos puberales (Tanner igual o mayor II). Mediana de IMC en DE: 0,12 [-0,66 - 0,94]. 2 (20%) con sobrepeso (IMC entre 1 y 2 DE) y ninguno con obesidad (IMC mayor 2DE). Todos con DM tipo 1 de origen autoinmune. Mediana de tiempo de evolución 4 años [3 -6,5]. La mediana de Hb1Ac: 7 [6,7. - 7,3]. 5 en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) y 5 con bomba de infusión subcutánea de insulina (ISCI). Todos se los acabaron en menos de 10 minutos y 3 repitieron. Dos pacientes fueron excluidos (aunque invitados al helado), por presentar hipoglucemia en la hora antes de la intervención, que obligó a tratamiento. En los 8 pacientes restantes, se obtuvieron glucemias pre y post ingesta estables y sin variaciones clínicamente relevantes ni significativas. No encontramos diferencias entre los valores de glucemia capilar y las intersticiales. Las medianas de las diferencias de glucemia entre los diferentes tramos horarios de glucemia intersticial entre -60 y 0h fue -3 [-33; 11], entre 0 y 60 fue -5 [-16; 13,5], entre 60 y 120 fue 6 [4; 17], (p=0,55). También la mediana de diferencias de glucemias capilares entre 0h y 60 fue de -3 [10; 20], no hallándose diferencias con la mediana del mismo tramo en intersticial (p=0,91).

Conclusiones

El helado de chocolate edulcorado al 100% con tagatosa es palatable, y no provoca pico de glucemia postprandial ni requiere administración de bolo de insulina.

	-1 hora Mdna [RIQ]	**0 horas** Mdna [RIQ]	**+1 hora** Mdna [RIQ]	**+2 horas** Mdna [RIQ]	**Valor de p intragrupo**	**p-Valor intra e intergrupo**
Glc capilar		**134 [113-175]**	**145 [103-190]**		**0,64**	**0,58**
Glc Intersticial	**153 [133-161]**	**147 [115-163]**	**141[133-161]**	**154 [130-170]**	**0,35**	
p-Valor intergrupo		**0,34**	**0,1**			

SP2/d2d3-091 Diabetes

ESTUDIO COMPARATIVO DE CONTROL METABÓLICO Y UTILIZACIÓN DE SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS CON DIABETES TIPO 1

Bahíllo Curieses, M.P.[(1)], Gómez Hoyos, E.[(2)], Vidueira Martínez, A.M.[(1)], Nieto De La Marca, M.D.[(2)], Jiménez Sahagún, R.[(2)], Díaz Soto, G.[(2)].

[(1)] Hospital Clínico Universitario. Servicio de Pediatría, Valladolid. [(2)] Hospital Clínico Universitario. Servicio de Endocrinología, Valladolid.

Objetivos

La monitorización flash de glucosa (MFG) en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) proporciona nuevos datos glucométricos que permiten evaluar el control glucémico más allá de la HbA1c, y que han sido incorporados progresivamente a la práctica clínica diaria. El objetivo del presente estudio fue evaluar el control metabólico y uso del dispositivo de MFG en una cohorte de población pediátrica

con DM1 y su comparación con resultados en población adulta.

Material y métodos
Estudio observacional prospectivo de pacientes con DM1 en tratamiento intensivo con insulina y MFG. Se evaluaron datos del uso del sistema, control metabólico, realizando un estudio comparativo entre diferentes rangos de edad (0-12 años; 12-19 años y > 19 años).

Resultados
Se estudiaron 195 pacientes con DM1 (42,6% mujeres, 67 pediátricos, 26,2% ISCI). Dentro del grupo pediátrico (<16 años), la edad media fue 11,7±3,2 años, la evolución media de la diabetes 5,0±3,5 años y la Hba1c media 6,8±0,6%, realizando el 29,9% tratamiento con ISCI, con una media de escaneos diarios de MFG de 12,5±6,9. La glucemia media fue de 150±28 mg/dl, con desviación estándar (DE) 63,6±19,0 mg/dl, coeficiente de variación (CV) 42,2±8,8% y un tiempo en rango (TIR) de 65,5±14,4%. El número de escaneos del dispositivo mostró una correlación cuadrática negativa significativa con los siguientes parámetros (p<0,001): HbA1c (R=-0,330), glucemia media (R=-0,400), CV (R=-0,344), DE (R=-0,473) y con la edad (R=-0,423) y una correlación cuadrática positiva con el TIR (R=0,443) (p<0,001). Los resultados fueron equiparables en población adulta. El estudio comparativo por grupos de edad se refleja en la tabla 1. En la totalidad de la muestra, se observó una correlación lineal fuerte entre el TIR y la HbA1c (R=-0,746; R^2=0,557, p<0,001). Esta correlación fue mayor en pacientes con baja variabilidad glucémica (CV<36 %) (R=-0,852;R^2=0,836) que en aquellos con un índice de variabilidad elevado (R=-0,703;R2=0,551),p<0,001. La correlación se mantuvo al evaluar de manera independiente población pediátrica o el tipo de tratamiento utilizado.

	<12 años	12-19 años	>20 años.	P valor
Número pacientes	29	41	125	
Edad media (años)	8,6 ± 2,0	14,4±1,6	37,7 ± 12,3	
Evolución media diabetes (años)	3,4 ± 3,4	6,0 ± 3,2	18,6±10,8	
Mujeres (%)	48, 3	41,5	41,6	ns
ISCI (%)	17,9	36,6	24,8	ns
HbA1c (%)	6,6±0,7	6,9±0,6	7,4±1,1	P<0.001
Glucemia media (mg/dl)	142±23	156±28	173±37	P<0.001
DE (mg/dl)	54,0±16,7	70,8±16,9	68,3±21,8	P<0.001
CV (%)	38,0±8,6	45,5±7	40,6±7,1	P<0.001
TIR (%)	71,5±14,6	59,4±14,9	52,9±16,2	P<0.001
Escaneos/día	15,9±7,4	9,5±4,7	10,2 ± 6,6	P<0.001
Uso sensor (%)	93,8±6,8	87,8±8,7	90,1±11,1	P<0.001

Conclusiones
1- Los menores de 12 años mostraron el mejor control metabólico y el mayor uso del dispositivo. 2.- El control metabólico se deteriora con la edad, reflejado tanto por Hba1c como por las nuevas métricas proporcionadas por la MFG. 3.-El mayor número de escaneos del dispositivo se correlacionó con un mejor control metabólico en todos los grupos de edad. 4.- Aunque los valores de HbA1c y el TIR mostraron una correlación fuerte, esta fue mayor en el grupo de baja variabilidad glucémica.

SP2/d2d3-092 *Diabetes*
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON DM-1 DE NUESTRA ÁREA
Pons Ellam, E.[1], Navarro Albert, A.[1], Del Castillo Villaescusa, C.[1].

[1] Hospital Dr.Peset , º.

Objetivos
La DM-1 es una de las patologías crónicas más frecuentes en la población pediátrica de cuyo control depende el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. Por ello uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la diabetes es la educación diabetológica y el apoyo familiar que favorezca la accesibilidad al profesional sanitario. Nuestro objetivo es analizar las características epidemiológicas y clínicas de nuestra población diabética así como el grado de control de su enfermedad.

Material y métodos
Estudio retrospectivo descriptivo en nuestra población de diabéticos con edad comprendida entre los 0-18 años seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica.

Resultados
66 pacientes con DM-1 con edad media de 11,8 años, de los cuales 48,5% varones y 51,6% mujeres. El IMC medio es de 19,2 en varones y de 19,6 en mujeres. 47% presenta antecedentes familiares, de los cuales 54,8% DM-2, 38,7% DM-1, 38,7% patología tiroidea y 4,3% celiaquía. En un 5% de la población total desconocemos los antecedentes familiares. La media de edad al debut fue de 6,5 años. Respecto a la forma de debut, 39,4% hiperglucemia con cetosis sin acidosis, 30,8% CAD (55% leve; 15% moderada; 15% grave) y 25,8% hiperglucemia sin cetosis. 6,1% precisó ingreso en UCIP. 75,8% presentaba clínica cardinal al diagnóstico, siendo la HbA1c media de 10,9. El 68,2% de pacientes tienen autoinmunidad positiva (71% anti-GAD 65, 23,1% anti-islotes pancreáticos, 31,1% anti-insulina, 64% anti-tirosina fosfatasa de membrana IA-2). En el 22,7% de los pacientes desconocemos este dato. En cuanto a patología asociada, 13,6% presentan patología tiroidea autoinmune , 7,5% celiaquía y 6,1% sobrepeso u obesidad. Diferenciamos 2 grupos atendiendo a los niveles de HbA1c (media de los últimos 3 valores analizados): HbA1c < 7,5 (56,1% de pacientes, de los cuales 78,4% presentan valor < 7) y HbA1c > 7,5 (43,9% de pacientes, de los cuales 44,8% valor por encima de 8). Se observa que los pacientes que llevan infusora de

insulina (13,6%) presentan mejor control glucémico con HbA1c media de 6,8. Dentro del grupo con HbA1c < 7,5, 3 pacientes (8,1%) precisaron ingreso por descompensación de la diabetes en contexto de infecciones intercurrentes, mientras que en el grupo con peor control metabólico reingresaron 4 pacientes (13,8%; 1 paciente para mejorar la educación diabetológica y 3 por CAD en contexto de omisión de tratamiento). 37,9% de los pacientes consultaron en urgencias por motivos relacionados con la diabetes, siendo los motivos de consulta más frecuentes la hiperglucemia, la hipoglucemia y los vómitos. La HbA1c media de estos pacientes es de 8,4%.

Conclusiones

Nuestra población presenta unas características epidemiológicas y clínicas al debut de la DM-1 similares a las descritas en la bibliografía. Se observa un porcentaje bajo de cetoacidosis al diagnóstico, que podría estar en relación a una mayor concienciación de la enfermedad entre los pediatras de nuestra área que conlleva a un diagnóstico más precoz. La mayoría de nuestros pacientes presentan un buen control metabólico con HbA1c < 7,5 y se objetiva una baja tasa de ingresos y de descompensaciones graves en forma de cetoacidosis. No obstante, existe un porcentaje con margen de mejora en cuanto a control metabólico. El mal control metabólico se asocia con una mayor demanda de consultas en urgencias y con un mayor número de descompensaciones. Cabe destacar el bajo porcentaje de consultas en urgencias que recalca el papel fundamental del endocrinólogo y la enfermera especializada en diabetes, quienes establecen un contacto estrecho con los pacientes y sus familiares, permitiendo un manejo óptimo de la diabetes.

SP2/d2d3-093 *Diabetes*

ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE EL USO DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA EN NUESTROS PACIENTES EN UN CENTRO DE SEGUNDO NIVEL

Susanna Calero, M.[1], Bilbao Gassó, L.[1], Canestrino, G.[1], Dorca, J.[1], Domènech, E.[1], Rovira, N.[1].

[1] ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa.

Objetivos

Describir y analizar la repercusión clínica de la introducción de la monitorización de glucosa intersticial flash (MFG) o continua (MCG) en los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en nuestro centro.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes pediátricos DM1 controlados en nuestro centro. Se incluyeron los pacientes en los que recientemente (desde hace 8-12 meses) se había instaurado la colocación de un dispositivo de MFG o MCG. Se excluyeron los pacientes con un tiempo del debut inferior a los 8 meses o pacientes con falta de datos en la monitorización. Se describieron las características de la población, su HbA1c antes y después de la introducción de la monitorización y la dosis de insulina que utilizaban antes y después Se analizaron los parámetros de exposición glucémica en un intervalo temporal de lectura de 14 días: glucosa promedio, número escaneos/calibraciones diarios, % en rango objetivo, % hipoglucemias, % rango hiperglucemia, y parámetros de dispersión: desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV) y rango intercuartílico (RIC). Se estableció como intervalo glucémico objetivo valores entre 80 y 150mg/dl, considerando un buen control metabólico un % > 70% dentro del rango. Se estableció como hipoglucemia valores de glucosa < de 70 mg/dL, considerando valores inferiores al 5% como objetivo. Valores de glucosa < a 54 mg/dL se consideraron hipoglucemia grave. Se estableció como objetivo una escasa variabilidad de glucosa representada como valores de DE < 33%, CV <36%, y se valoró también el RIC, dado que es el método más lógico para determinar la variabilidad glucémica intermedia, puesto que no asume que la glucemia tiene una distribución normal. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0 para el análisis de los datos.

Resultados

Se analizaron 51 pacientes: 39 incluidos y 12 excluidos. De los 39 pacientes, 37 llevaban MFG y solo 2 MCG. 51%niñas / 49%niños, edad media actual 10.3 (rango 2.5-15), edad al debut 6.5años (rango 1.5-14 años), HbA1c media pre-monitorización 7.9% (rango 5-12.7), HbA1c post-monitorización 7.5% (rango 5.2-11.9). La media de dosis total de insulina utilizada pre-monitoriación fue de 0.81 UI/Kg/día (rango de 0.38 – 1. 4), incrementandose a 1.10 UI/Kg/día (rango de 0.3-1.1) post-monitorización. Los pacientes con MFG registraron el 80.3% de los datos mediante 9.1 escaneos diarios de media. Los 2 pacientes con MCG tenían un tiempo de MCG activo de un 90,3% y un 82,4% con 2,4 y 1,1 calibraciones diarias respectivamente. La glucosa promedio fue 172.5mg/dL (rango 100-264), % glucosa dentro del rango 48.8% (24-93%), % en hiperglucemia 26% (rango 1-95%) y % en hipoglucemia 6,9% (1-54%), de las cuales un 2.2% (0-4.3%) eran hipoglucemias graves. Varibilidad glucémica: Medias de DE: 68.5 (rango 29.6 – 133.8), de CV :39.8 (rango 24-61.9) y de RIC 98.8 (rango 39-193).

Conclusiones

El estudio muestra un elevado promedio de escaneos diarios por parte de los pacientes, lo que permite una mayor cantidad de datos para la toma de decisiones. Se observa una mejoría de HbA1c,

así como un aumento en la dosis total de insulina desde la introducción de la monitorización (probablemente debida a la mayor cantidad de datos que permiten la corrección de muchas excursiones glucémicas antes inadvertidas). Se detecta mucha variabilidad entre los pacientes, sobretodo en porcentaje de hiperglucemia, observando pacientes con poca variabilidad de glucosa, pero otros con valores muy extremos. Esta revisión nos ha permitido mejorar en nuestro aprendizaje en el uso de la monitorización y detectar qué pacientes necesitan más nuestra atención y dedicación para poder mejorar su control metabólico.

SP2/d2d3-094 *Diabetes*

EVALUACIÓN DE LA TRANSICIÓN DE ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 DESDE DE LA UNIDAD DE DIABETES PEDIÁTRICA A LA DE ADULTOS

Bahíllo Curieses, M.P.[1], Torres Ballester, I.[1], Jiménez Sahagún, R.[2], Gómez Hoyos, E.[2], Vidueira Martínez, A.M.[1], De Luis Román, D.A.[2].

[1] Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Pediatría, Valladolid. [2] Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Endocrinología, Valladolid.

Objetivos

La transición de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 (DM1) a Unidades de Adultos tiene lugar durante la adolescencia, periodo especialmente crítico caracterizado por cambios tanto psicológicos como fisiológicos que en ocasiones conducen a un deterioro del control metabólico. Las unidades de transición podrían facilitar el manejo terapéutico mediante programas estructurados y planificados. El objetivo del estudio es describir el cambio en el control glucémico y la frecuencia de hospitalizaciones en pacientes con DM1 incluidos en un programa de transición.

Material y métodos

Estudio observacional con diseño de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes con DM1 que fueron transferidos desde el Servicio de Pediatría al Servicio de Endocrinología, desde Julio de 2014 hasta Octubre de 2019, coincidiendo con la creación de la Consulta de Transición. Se analizó el periodo comprendido en los 12 meses previos y posteriores a la transferencia. Se registraron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos. Se analizaron los datos con el programa SPSS Statistics versión 20 (II, USA). Se presentan los datos como porcentaje o media y desviación estándar (DE). Se empleó test de Wilcoxon.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 30 pacientes fueron transferidos al Servicio de Endocrinología, de los cuales 23 lo hicieron a través de la Consulta de Transición (6 pertenecían a otros áreas y en un paciente se perdió el seguimiento). El 56,5 % de los pacientes eran varones. La edad media al diagnóstico fue 8,39 (DE 4,21) años. La cetoacidosis diabética (CAD) fue la forma de presentación en el 34,8 % de los casos. El 13 % presentaban patología tiroidea, 13 % enfermedad celiaca, 4,3 % hepatitis autoinmune y 13 % trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Ninguno presentaba complicaciones crónicas en el momento de la transferencia. La edad media en el momento de la transferencia fue de 15,8 (DE 0,7) años. El tiempo medio de seguimiento en el Servicio de Pediatría fue de 7,3 (DE 4,1) años y el tiempo medio de seguimiento total de 8,7 (DE 3,7) años. Durante el año previo a la transferencia, el 17,4% recibían tratamiento con bomba de insulina y un 47,8% utilizaban monitorización flash de glucosa. El número de consultas el año previo a la transferencia (Servicio de Pediatría) fue de 6,43 (DE 3,2), mientras que en el año posterior (Servicio de Endocrinología) fue de 7,8 (DE 2,9), p=0,09. El valor de HbA1c media el año previo a la transición fue de 7,67% (DE 1,4), aumentando a 8,6% (DE 1,3) un año después de la misma (p=0,2). El valor medio de HbA1c 6 meses antes de la transferencia fue de 7,7% (DE 1,4) aumentando a 8,6% (DE 1,8) 6 meses después de la misma, p=0,04. La frecuencia de hospitalizaciones en el año previo a la transferencia fue de 17,4% (en la mitad de los casos por CAD y en la mitad para ajuste de dosis) y al año de 13% (todas ellas por CAD). Después de la transferencia, se ha perdido el seguimiento de 2 pacientes.

Conclusiones

1.- Se observó un deterioro en el control glucémico después de la transferencia a pesar de un incremento del número de visitas 2.- Es preciso implementar programas de transición, estando aún por definir el momento idóneo de la misma. 3.- Es fundamental incluir en los programas de transición del adolescente con DM1 otras medidas como la atención telemática y el abordaje psicológico.

SP2/d2d3-095 *Diabetes*

EVALUACIÓN DE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, RESPUESTA ANTIOXIDANTE E INFLAMATORIA EN PACIENTES PREPUBERALES CON FIBROSIS QUÍSTICA TRAS UN TEST DE SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

Visiedo García, F.M.[1], González Domínguez, A.[1], Cano Estrada, C.[1], Domínguez Riscart, J.[1], Lechuga Sancho, A.M.[1], Mateos Bernal, R.M.[2].

[1] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. [2] Universidad de Cádiz, Cádiz.

Objetivos
El estrés oxidativo (OS) está estrechamente relacionado con el origen de enfermedades crónicas graves. En la fibrosis quística existe un estado de inflamación crónica que se relaciona con OS y el desarrollo de complicaciones precoces del metabolismo de la glucosa, previas al desarrollo de diabetes. En este contexto, nuestro objetivo fue evaluar en sangre la presencia de cambios en el estado redox y proinflamatorio de pacientes prepuberales con fibrosis quística (FQ) a lo largo del test de tolerancia oral de glucosa, y comparar a tiempo basal con valores de un grupo control sano, emparejados por edad y sexo.

Material y métodos
Se incluyeron 4 pacientes con FQ y 8 controles sanos, de 6 a 10 años de edad y tanner I. En el grupo de FQ, se tomaron los tiempos 0', 60', y 120' de la curva, realizada en fase estable de la enfermedad sin procesos intercurrentes ni corticoterapia sistémica las 4 semanas anteriores. Analizamos variables demográficas, antropométricas, clínicas y metabólicas así como marcadores de respuesta inflamatoria en plasma (IL-6, Leptina, IL-1ß, TNFα y HGF, mediante tecnología Luminex). En cuanto al OS, analizamos por técnicas espectrofotométricas las variables cuantitativas MDA (producto de peroxidación lipídica), AGEs (productos de glicosilación avanzada) y C=O (grupo carbonilo por oxidación proteica) como marcadores de daño oxidativo; y las variables Actividad Catalasa, peroxidasa total, Superóxido dismutasa y deshidrogenasa total como marcadores de defensa antioxidante. La significación estadística se indica como *p<0,05 con respecto al control.

Resultados
Uno de los cuatro pacientes con FQ presenta diabetes asociada, lo que no permite el estudio comparativo entre niños con y sin diabetes. El grupo de niños con FQ presentan niveles disminuidos de ferritina y una tendencia a mayores niveles de transaminasas (GOT y GPT). Con respecto a marcadores de inflamación, los resultados revelaron un aumento, aunque no significativo en los niveles plasmáticos de IL-6 (2,82 vs. 8,07 pg/mL; P=0,159), TNFα (5,85 vs.7,90 pg/mL;p=0,098) y HGF (43,2 vs. 70,7 pg/mL; p=0,055) en FQ y un descenso en los niveles de las de IL-1ß (2,01 vs. 1,24 pg/ml; p=0,18) y leptina (3869,60 vs. 1035,56 pg/ml; p=0,114). Esta falta de significancia es probable que se deba al bajo número de pacientes en ambos grupos. El grupo de FQ presenta elevados niveles de estrés oxidativo en basal, marcado por un aumento de los niveles totales de AGEs (2,1 vs. 5,8 µg CML/ml plasma; p=0,089), C=O (2,2 vs. 5,8 nmol C=O/ mg prot; p=0,155) y MDA (1,5 vs. 2,1 nmol MDA/mg prot; p=0,039), y un descenso en la actividad de las defensas antioxidantes catalasa (27,3 vs. 15,4 nmol H2O2/minxmg prot; p=0,033), peroxidasa total (5,6 vs. 3,9 U/mg prot; p=0,041) y deshidrogenasa total (390 vs. 150 nmol/minxmg prot; p=0,021). El análisis de los marcadores de OS y de actividad antioxidante a lo largo de la curva no reflejó cambio en sus dinámicas.

Conclusiones
Los niños/as prepuberales con FQ presentan niveles aumentados de estrés oxidativo y citoquinas inflamatorias, acompañado de un descenso en la capacidad de respuesta antioxidante endógena. Este es tan solo un estudio preliminar, por lo que la medida en que el OS se asocia al desarrollo de diabetes asociada a la FQ, deberá ser evaluado con series prospectivas y de mayor tamaño muestral.

SP2/d2d3-096 *Diabetes*
EVOLUCIÓN DE LAS NECESIDADES TERAPÉUTICAS DE INSULINA SUBCUTÁNEA TRAS EL DEBUT Y DURANTE LOS PRIMEROS TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO1

Moliner Arrebola, N.[1], Martín Rivada, Á.[1], Buero Fernández, N.[1], Padín Vázquez, V.[1], Argente, J.[1], Martos Moreno, G.Á.[1].

[1] Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción
No existe un consenso internacional respecto a la pauta y dosis inicial de insulina subcutánea tras el debut de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en niños, refiriéndose las Guías de Práctica Clínica a los hábitos locales. Asimismo, la evolución de las necesidades de insulinoterapia durante la fase de ''luna de miel' y su duración son muy variables entre pacientes.

Objetivos
1) Evaluar las variaciones en la dosis de insulina pautadas vía subcutánea durante el ingreso hospitalario tras la estabilización inicial con insulinoterapia intravenosa al debut de DM1 (dosis inicial subcutánea pautada y dosis máxima requerida, tiempo hasta descenso de necesidades, tiempo de estancia hospitalaria) y su relación con las características clínicas y analíticas al debut. 2) Estudiar las variaciones en las necesidades y tipo de insulina/análogo durante los tres primeros años de tratamiento en relación con las características clínicas y analíticas al debut.

Pacientes y métodos
Se estudiaron 103 pacientes con diagnóstico confirmado de DM1A con seguimiento completo mínimo de 3 años y terapia con múltiples dosis de insulina subcutánea; 55 niñas (53,4%), edad media 6,74±3,77 años, 85,1% (n=86) prepúberes. Se registraron sus características antropométricas y ha-

llazgos analíticos (ionograma, gasometría, HbA1c) al debut; duración y necesidades de insulina intravenosa; dosis, tipo de insulina/análogos pautados por vía subcutánea al inicio, durante cada día de ingreso y al alta, máxima dosis precisada y días totales de ingreso. En los tres primeros años tras el debut (trimestralmente) se registraron: edad decimal; HbA1c; IMC; estadio de Tanner; dosis total de insulina (y porcentajes de análogo/insulina de acción rápida y lenta), estableciendo la dosis total mínima diaria requerida y el tiempo transcurrido hasta necesitar de nuevo una dosis de insulina ≥ 0,7 U/kg/día.

Resultados

El tiempo medio de ingreso fue de 8,52±2,08 días. Las necesidades diarias totales de insulina subcutánea variaron significativamente a lo largo del ingreso (p<0,001). La dosis inicial de insulina (U/kg/día) subcutánea pautada fue 0,76±0,18, la máxima dosis precisada 0,99±0,32, a los 3,44±1,83 días desde el inicio de la insulinoterapia subcutánea. Existía una correlación positiva entre la dosis máxima total de insulina precisada y los días de ingreso en CIP (r=+0,24; p<0,05), HbA1c (r=+0,28; p<0,01), días totales de ingreso (r=+0,28; p<0,01), y la osmolaridad plasmática (r=+0,23; p<0,05) y negativa con la edad al diagnóstico (r=-0,25; p<0,01), el pH (r=-0,44; p<0,01) y el bicarbonato sérico al debut (r=-0,57; p<0,01). Se observaron variaciones estadísticamente significativas entre la dosis total diaria de insulina requerida durante el ingreso (inicial, máxima y al alta) y las requeridas durante el seguimiento (p<0,01), con una correlación positiva entre la mínima dosis precisada durante el seguimiento y la dosis total de insulina al alta (r=+0,47; p<0,01), la máxima dosis precisada durante el ingreso (r=+0,44; p<0,01) y, negativa, con el pH (r=-0,47; p<0,01) y con el bicarbonato al debut (r=-0,46; p<0,01). El tiempo transcurrido desde el alta tras debut hasta volver a necesitar dosis ≥ 0,7 U/kg/día, se correlacionó negativamente con la dosis mínima requerida (r=-0,57; p<0,01), la dosis total de insulina al alta (r=-0,33; p<0,01), la máxima dosis precisada durante el ingreso (r=-0,34; p<0,01) y con la cantidad de β-OH-butírico capilar (r=-0,39; p<0,01).

Conclusiones

1) En el debut de DM1 los requerimientos de insulina en el tránsito a la pauta subcutánea tras la estabilización inicial con insulinoterapia intravenosa se relacionan con la edad, la gravedad de la cetoacidosis y deshidratación. 2) El inicio de insulinoterapia subcutánea a dosis de 1 U/kg/día podría cubrir las necesidades máximas de la mayoría de pacientes y acortar el tiempo de ingreso hospitalario. 3) La presencia de cetoacidosis grave y mayores requerimientos de insulina durante el ingreso al debut, reflejan una menor reserva pancreática.

SP2/d2d3-097 *Diabetes*

FASE DE REMISIÓN EN DM1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA: ANÁLISIS DE PREVALENCIA Y PREDICTORES CLÍNICOS

Ros Pérez, P.[1], Alkadi Fernández, K.[1], Celaya, P.[1], Martinez-Badás, I.[1], Ruíz Serrano, A.[1], Lacámara Ormaechea, N.[1].

[1] Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, MADRID.

Introducción

El periodo de remisión en diabetes tipo 1 (DM1) se caracteriza por una recuperación y/o supervivencia, generalmente parcial (PRP), de las células β pancreáticas, con el consiguiente incremento de la capacidad para producir insulina. No obstante, un 50-65 % de los pacientes pediátricos son "no remitentes", dependiendo de los criterios utilizados. El PRP se ha relacionado claramente con mejoría del control glucémico a largo plazo, menor riesgo de hipoglucemia, mejor crecimiento prepuberal, así como menor riesgo de retinopatía diabética y complicaciones microvasculares. La identificación precoz de los pacientes "no remitentes" abriría una ventana de intervención para mejorar su pronóstico. Sin embargo, la búsqueda de un modelo predictivo de "no remisión", siguen constituyendo foco de estudio en la actualidad.

Objetivo

Analizar la prevalencia, características clínicas y bioquímicas relacionadas con el desarrollo de PRP, en una cohorte de pacientes pediátricos con DM1.

Pacientes y métodos

De 196 pacientes (<16 años) con DM1 se descartaron 56 (datos insuficientes, otros diagnósticos asociados y/o seguimiento < 2 meses). Se analizaron 139 pacientes (79 varones y 60 mujeres) con edad media al debut de 8,6±3,8 años y tiempo de evolución de 61,1±43,9 meses. Se clasificaron como "remitentes", según los criterios actualmente más aceptados de dosis ajustada a la HbA1c (IDAA1c) < 9, siendo IDAA1c = HbA1c (%) + [(4,4 x dosis Insulina -U/Kg/d-)], que han demostrado buena correlación con la reserva pancreática (niveles estimulados de péptido C>330 pmol/L)(Mortensen HB et al 2009). Se analizaron predictores clínicos (edad y sexo) y bioquímicos al debut (HbA1c, determinada por HPLC, cetonemia, glucemia, bicarbonato, niveles de péptido C) y LDL-Colesterol al año del diagnóstico. El análisis estadístico se realizó mediante t Student y ANOVA. Los datos se expresan como media ± DE y se consideró significación estadística una p <0,05.

Resultados

El 64% (89/139) de los pacientes tuvieron PRP. Separados por sexo, experimentaron PRP un 73,4%

(58/79) de los varones y un 51,6% (31/60) de las mujeres (p< 0,0001)(tabla 1). De 27 pacientes con edad < 5 años al diagnóstico experimentaron PRP 15 (55%) (9 niños y 6 niñas). El tiempo medio de inicio del PRP fue de 3,4 ± 1.6 meses y la duración media de 10,6 ± 8,5 meses, sin diferencias entre sexos en ninguno de los dos. El sexo femenino se asoció a una menor proporción de remisiones, así como un menor nivel de bicarbonato al debut (tabla. 1). Encontramos diferencias significativas entre el grupo con PRP y sin PRP en los niveles de bicarbonato, niveles de péptido C así como en la HbA1c al diagnóstico (tabla 1).

DATOS AL DEBUT DM1	PERIODO DE REMISIÓN SI/NO*		p	DIFERENCIAS SEGÚN SEXO (n=139)		p
	REMISION* SI (n=89)	REMISIÓN NO (n=50)		MUJERES (n=60)	VARONES (n= 79)	
EDAD	8,8 ± 3,5	8,2 ± 4,5	*NS*	8,1 ± 3,8	8,9 ± 3,9	*NS*
HA1c (%)***	11,2 ± 2,2	12,3 ± 1.9	*<0,05*	11,9 ± 1,9	11,4 ± 2,3	*NS*
BICARBONATO (mEq/L)	20,5 ± 5,2	15,2 ± 5,1	*<0,0001*	17,1 ± 5,5	19,5 ± 5,8	*<0,05*
PÉPTIDO C (ng/mL)	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	*<0,05*	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,3	*NS*
LDL-C (mg/dl)**	90,3 ± 26,2	101,7 ± 28,9	*NS*	104,4 ± 33,5	88,2 ± 21,7	*<0,05*
≥ 2 AUTOAC	33/89 (37%)	19/50 (38%)		27/60 (45%)	28/79 (35%)	

*Criterio periodo de remisión: IDAA1c ≤ 9. **a los 10-12meses tras debut. *** Deteminación por HPLC: cromatografía líquida de alta presión. 300 pmol/L = 0,9 ng/ml.

Conclusiones

1. La tasa de remisión parcial en nuestra cohorte de pacientes pediátricos con DM1, según criterio IDAA1c, es algo superior a la descrita en la literatura, 2. El sexo femenino influye negativamente en la probabilidad de experimentar remisión parcial en la DM1 pediátrica, en parte asociado a un menor bicarbonato sérico al debut y 3. El sexo, los niveles de bicarbonato sérico y de péptido C así como la HbA1c al debut pueden ayudan a predecir las posibilidades de remisión en la DM1 pediátrica.

Bibliografía

1. Buchanan K, Mehdi AM, Hughes I et al. An improved clinical model to predict stimulated C-peptide in children with recent- onset type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2019;20:166-171. 2- Chiavaroli V, Derraik JGB, Jalaludin MY et al. Partial remission in type 1 diabetes and associated factors: Analysis based on the insulin dose-adjusted hemoglobin A1c in children and adolescents from a regional diabetes center, Auckland, New Zealand. Pediatric Diabetes. 2019;1–9

SP2/d2d3-098 *Diabetes*

IMPACTO DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA INTERSTICIAL INTERMITENTE EN VIDA REAL EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

Molina Giraldo, P.X.[(1)], Suarez Ortega, L.[(1)], Carmona Pozo, R.[(1)], Goicoechea Manterola, I.[(1)], Yoldi Vergara, M.C.[(1)], Cardona Hernandez, R.[(1)].

[(1)] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

Introduccion

La accesibilidad generalizada a la monitorización continua de glucosa (MCG) intermitente ha supuesto un cambio significativo en el manejo de la diabetes tipo 1 (DT1), facilitando la consecución de objetivos de control. En la actualidad, aunque disponemos de estudios no aleatorizados en niños y adolescentes, existe evidencia limitada en estudios en vida real. OBJETIVOS Evaluar en un grupo de niños y adolescentes con DT1 que inician MCG intermitente el impacto en el control glucémico, la relación con la utilización del mismo y las reacciones adversas recogidas.

Sujetos y métodos

Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes de 4-18 años con diagnóstico de DT1, de al menos 1 año de evolución, que iniciaron MCG intermitente en el periodo del 28 de Enero-17 junio de 2019 en un hospital de tercer nivel, que habiesen recibido seguimiento durante 6 meses después del inicio de la monitorización y que tuviesen registro de datos en la historia clínica. Se recogieron las siguientes variables: HbA1c, glucosa media, tiempo en rango (TIR), tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl), ingresos por cetoacidosis (CAD), hipoglucemias graves, necesidades de insulina previas y a los 3 y 6 meses tras inicio de la MCG, así como número de escaneos, y reacciones cutáneas reportadas tras los 6 meses posteriores al inicio de la MCG. La glucosa media, el TIR y el tiempo en hipoglucemia antes de la instauración de la MCG se estimó mediante la descarga del glucómetro en aquellos sujetos en los que se dispuso de esos datos.

Resultados

Se obtuvo una muestra inicial de 385 sujetos con DT1 que iniciaron MCG intermitente en ese periodo. Se excluyeron sujetos con menos de un año de evolución desde el diagnóstico (n=61), los que no tenían datos previos en los 6 meses anteriores (n=6) y aquellos sin datos en los 6 meses posteriores (n=33). La muestra final incluyó 285 pacientes con una edad media de 13,67± 3,37 años; duración diabetes 5,45± 3,53 años. El análisis se muestra en la tabla adjunta.

El número de escaneos se correlacionó a los 3 meses con la HbA1c (r=-0.24; p<0.001), TIR (r=0.29; p<0.001) y glucosa media (r=-0.21; p<0.05) y a los 6 meses con la HbA1c (r=-0.26; p<0.001), TIR (r=0.23; p<0.001) y glucosa media (r=-0.92; p<0.05). Se registraron reacciones adversas cutáneas asociadas a la utilización del sensor en 6 sujetos, ninguna de las cuales motivó la suspensión de su uso.

	Inicio	3meses	6meses
HbA1c (%)	7,92±1,14 n=285	7,61±1,02** n=258	7,76±1,07** n=263
Proporción HbA1c <7,0%	17,19	29,12**	27,01**
Proporción HbA1c <7,5 %	41,00	50,52**	42,80**
Glucosa media (mg/dl)	177,66±35,80SDS n=152	187±37,34* n=229	186,38±38,10* n=235
TIR(%)	50,00±16,81 n=151	45,29±15,37 n=229	44,96±15,34 n=233
Tiempo en hipoglucemia (%)	7,32±5,93 n=184	6,00±6,52* n=230	6,28±6,20* n=233
Determinaciones glucosa (mg/dl)	Controles glucemia capilar 5,36±1,44 n=276	Escaneos 7,92±5,73** n=254	Escaneos 8,29±6,30** n=258
Necesidades de insulina (u/kg/día)	0,97±0.45 n=281	0,94±0.29 n=259	0,93±0.50 n=259
Ingresos por CAD (ep-100 pac-año)	7,7 n=285	3.5* n=285	
Hipoglucemias graves (ep-100 pac-año)	2,1 n=285	1.4 n=285	

** p-valor <0.001; *p-valor<0.05

Conclusiones

El inicio de la MCG intermitente se asoció a una disminución de la HbA1c a los 3 y 6meses. No se objetivó un aumento en el TIR, ni la glucosa media respecto al valor estimado previamente con glucosa capilar. Se objetivó a los 3 y 6 meses un descenso del tiempo en hipoglucemia pero no del número de hipoglucemias graves, así como un descenso en los ingresos por CAD. Una mayor frecuencia de escaneos se asoció con una disminución de la HbA1c, glucosa media y el tiempo en hiperglucemia y con un aumento del TIR. El número de escaneos/día fue mayor que el registro del número de glucemias capilares/día previas.

SP2/d2d3-099 *Diabetes*

INFLUENCIA DEL ENTORNO FAMILIAR Y LA DIETA EN EL CONTROL METABÓLICO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Lendoiro Fuentes, M.[1], Cabanas Rodríguez, P.[1], Castro-Feijoo, L.[1], Lois Bouzas, T.[2], Barreiro Conse, J.[1].

[1] Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela. [2] Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

La nutrición constituye uno de los pilares básicos en el tratamiento de los pacientes con DM1. La cantidad óptima de hidratos de carbono (HC) y su proporción respecto a otros macronutrientes es un tema en continua discusión. Hay estudios que demuestran propiedades beneficiosas en las dietas con contenido bajo en HC en obesidad, DM2 o hiperinsulinismo. Esta controversia adquiere especial importancia en DM tipo 1, con mayor tendencia a la inestabilidad glucémica y riesgo de hipoglucemias. En base a estudios previos, se ha determinado que la ingesta media de hidratos de carbono en lo pacientes con DM1 ronda el 45%, siendo inferior al de la población general. Así, en la actualidad existe un porcentaje elevado de niños diabéticos que refieren seguir este tipo de dietas.

Objetivos

Conocer la ingesta de HC en nuestra población. Identificar factores que influyan en el control metabólico del paciente diabético, con especial atención, a la influencia del entorno familiar y la dieta.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal, realizado en un hospital de tercer nivel, con 55 pacientes diagnosticados de DM1 a seguimiento en Endocrinología Pediátrica. Se recogieron datos del paciente, familia, alimentación, actividad física y control metabólico. Se dividió la muestra entre aquellos con mejor control glucémico (≤7,5%) y aquellos con peor control (HbA1c > 7,5%). Para el análisis de los datos, se emplearon los paquetes estadísticos SPSS 20.0 y R10.1. Finalmente se realizó una regresión lineal múltiple para intentar identificar predictores independientes del valor de HbA1.

Resultados

Destacamos los siguientes resultados: El SDS de IMC del grupo con mejor control: -0,24±0,64; frente al grupo de peor control: 0,15±2,07 (p=n.s.). El IMC promedio de los progenitores del grupo con mejor control: padres 26,58 kg/m2 ± 2,33 y madres de 24,26 ± 3,02. El IMC de padres con peor control: padres 29,87 ± 6,24 (p=0,31), y madres de 27,17 ± 4,10 (p=0,02). Más del 50% de los progenitores, presentaban un IMC correspondiente a sobrepeso. La media de edad de los progenitores del grupo con mejor control fue: padres 48,90 años ± 5,80 y madres 47,67 ±6,72; frente aquellos con peor control: padres 45,40 ± 4,93 y madres 41,85± 5,7. (p=n.s.) En el ambiente rural hasta un 46,7% de los pacientes de nuestra muestra presentan una HbA1c fuera del objetivo y en el ámbito urbano un 30,8 %. Respecto al ejercicio físico un 52,8% de las madres y un 48,6% de los padres refiere realizar ejercicio habitualmente. El IMC de los padres (27,30±3,70) de niños deportistas es menor que aquellos que no hacen deporte (31,15±7,33)(p=0,19).

La ingesta promedio de HC de los pacientes de nuestra muestra es un 34,5% de aporte calórico recomendado. Solamente el 10% de la muestra cumple criterios de una dieta baja en hidratos (<25%).

En el análisis de regresión múltiple, la cantidad de HC e IMC del padre, resultaron ser factores relevantes, (en bajo grado), dado la correlación con los niveles de HbA1c (p=0,02 y p=0,03, respectivamente). Ver tabla.

Conclusiones

En nuestra muestra, el porcentaje de HC y el IMC paterno, son factores que parecen tener impacto en

el control metabólico del paciente diabético, independientemente de la edad, sexo, IMC y grado de actividad física. Esto sugiere la necesidad de continuar esta línea de investigación.

			IC 95%	
	B	Sig	Lim inferior	Lim superior
Sexo	0,2	0,71	-0,9	1,3
Edad actual	0,07	0,31	-0,07	0,23
Porcentaje HdC sobre calorías totales	0,08	0,02	0,01	0,15
Deporte (no EF colegio)	-0,19	0,81	-1,87	1,48
SDS IMC	-0,38	0,27	-1,09	0,32
IMC madre	0,07	0,28	-0,067	0,22
IMC padre	0,12	0,03	0,01	0,24

Tabla 1 .Regresión lineal múltiple

SP2/d2d3-100 *Diabetes*

MONITORIZACION CONTINUA DE GLUCOSA EN EL PACIENTE DIABETICO

Arroyo Ruiz, R.[(1)], García Salamanca, Y.[(1)], Parra Rodriguez, A.[(2)], Martin Alonso, M.[(1)], Prieto Matos, P.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.
[(2)] Hospital General De Villalba, Madrid.

Introducción

El tratamiento de la diabetes tipo 1 ha sufrido un cambio radical en los últimos años con la introducción de los infusores subcutáneos de insulina y la posibilidad de monitorizar la glucosa. Con esta nueva tecnología se obtiene un conjunto importante de datos que hay que saber comprender y analizar.

Objetivo

Analizar el control glucémico, en función del tipo de tratamiento usado, de los pacientes pediátricos de nuestro hospital que utilizan dispositivos de monitorización.

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo sobre el control glucémico de todos los pacientes que utilizan sistemas de monitorización continua de glucosa que están en seguimiento en la actualidad en una Unidad de Endocrinología Pediátrica. Se dividió a los pacientes primero en función del tratamiento (múltiples dosis de insulina MDI o infusión continua de glucosa ISCI) y posteriormente en función de si el sistema de monitorización continua estaba integrado al sistema de infusión de insulina subcutánea continua. Se realizó una base de datos Filemaker en la que se registraron datos del monitor de glucemia (tiempo en rango (TIR), tiempo en hipoglucemia, porcentaje de uso de los últimos 15 días, estimación de HbA1c) así como porcentaje de HbA1c. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 23.0 determinando la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y aplicando la prueba estadística correspondiente para el análisis comparativo. Se consideró significación estadística una p inferior a 0,05.

Resultados

Se recogieron datos de 89 pacientes, siendo 3 pacientes eliminados por incapacidad de recoger todos los datos y 1 por insuficiente tiempo de uso del sensor. El 61 (71,7%) de los pacientes están en tratamiento con ISCI y 24 en tratamiento con MDI. Estaban en tratamiento con Bomba MiniMed 640G/670G con sistema integrado un total de 15 pacientes (28.9%). En el análisis realizado a los pacientes en función del tipo de tratamiento MDI o ISCI encontramos los siguientes resultados:

	MDI N=24	ISCI N=61	p
Tiempo en rango	54,45±5,26	57,35±3,89	0.19
Tiempo en hipoglucemia (%)	4,62±0,19	7,79±2.21	0.03
HbA1c capilar (%)	7,3±0,27	7,1±0,13	0.15

En relación con la HbA1c estimada:

	MDI N=24	ISCI N=49	p
HbA1c estimada (%)	7,5±0.87	7,1±0,43	0.018

En cuanto al estudio realizado en función de si el sistema de MCG estaba integrado o no, encontramos los siguientes resultados:

	Otro tratamiento N=70	MiniMed 640G/670G con sensor integrado N=15	p
Tiempo en hipoglucemia (%)	7,10±1,82	5,74±4,32	0.15
HbA1c capilar (%)	7,2±0,14	7±0,18	0.31
TIR (%)	55,03±3,22	63,66±8,76	0.026

La media de HbA1c capilar de todos los pacientes fue de 7.2 ± 0,12 siendo las cifras de HbA1c estimada 7,3 ± 0,4 %. Entre todos los pacientes del estudio se realizó análisis de la correlación entre el TIR y la HbA1c encontrándose una r= -0.265 con p=0.015

Conclusiones

En nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las glicosiladas estimadas por los sistemas de monitorización en los pacientes usuarios de ISCI frente a los de MDI con valores más bajos en los primeros probablemente por tener más tiempo en hipoglucemia. Con los sistemas integrados demostramos una reducción del tiempo en hipoglucemia, aunque no conseguimos significación estadística quizá por el escaso número de estos. Si que podemos por otro lado, demostrar significación en el mayor tiempo en rango de los sistemas integrados respecto al resto de tratamientos. Además, entre todos los pacientes del estudio existe una correlación inversamente proporcional entre TIR y HbA1c.

SP2/d2d3-101 *Diabetes*

OTROS TIPOS DE DIABETES EN LA EDAD PEDIÁTRICA: DIABETES TIPO LADY

Fernández Rodriguez, A.N.[1], Martínez Badás, J.P.[2], Álvarez Fernández, M.L.[2], González Martínez, S.[2], Regueras Santos, L.[2], Quiroga González, R.[2].

[1] Complejo Asistencial Universitario de León, León.
[2] Complejo Asistencial de León, León.

Introducción

La diabetes tipo LADY (latent autoimmune diabetes in the young) se considera la expresión en la edad pediátrica de la diabetes tipo LADA (latent autoimmune diabetes of adult), una forma de diabetes autoinmune de progresión lenta. En el adulto se estima que representa el 10-15% de los pacientes con diabetes, pero existen muy pocos casos publicados en la edad pediátrica, siendo todos ellos de niñas. Su evolución lenta implica un abordaje distinto al habitual en la diabetes de aparición en la infancia ya que presenta un período prolongado de independencia a la insulina (en torno a 6 meses), pudiendo manejarse inicialmente con antidiabéticos orales.

Descripción del caso/Evolución

Niña de 13 años derivada al Servicio de Urgencias desde Consultas Externas de Gastroenterología Infantil por objetivarse glucemia en ayunas de 204 mg/dL en control analítico por patología de base. Antecedentes personales: En seguimiento en consultas de Gastroenterología Infantil por gastroenteropatía eosinofílica e intolerancia a ternera y mejillones, y en Neumología Infantil por asma persistente moderada. En tratamiento con fluticasona inhalada 100mcg/12h, montelukast 10mg/24h y vitamina D3, además de medidas dietéticas. Tío paterno diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1, sin otros antecedentes familiares de interés para el proceso actual. En los últimos 2-3 meses presenta clínica de polidipsia, sin poliuria, y polifagia con ligero aumento de peso. No refiere otros síntomas acompañantes ni procesos intercurrentes. La exploración física por aparatos es normal incluyendo normopeso. A su llegada a urgencias se realizan glucemia y cetonemia capilares y analítica de sangre con hemograma, coagulación, bioquímica básica y gasometría venosa. Se detecta glucemia capilar de 225 mg/dL con cetonemia negativa y gasometría venosa normal, sin datos de cetoacidosis. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue de 9.4%. El resto de las pruebas analíticas, tanto urgentes como ordinarias, fueron normales. En cuanto a la autoinmunidad pancreática, se detectan anticuerpos anti-GAD positivos, siendo el resto negativos.Ingresa en planta de hospitalización pediátrica para inicio de insulinoterapia subcutánea y educación diabetológica. Se pauta insulinoterapia en régimen basal/bolus con análogo de insulina lenta y análogo de insulina rápida con una dosis total de 0.4U/Kg de peso. Es dada de alta con datos de hiperglucemia leve, sin predominio horario. Durante el seguimiento en Consultas Externas de Endocrinología Infantil se detectan hipoglucemias frecuentes, con importante repercusión clínica, que interfieren con las actividades cotidianas de la paciente. Se decide disminuir la dosis de análogo de insulina lenta de forma progresiva, pero ante persistencia de hipoglucemias se retira, manteniéndose únicamente el tratamiento con análogo de insulina rápida. Posteriormente se decide sustituir el análogo de insulina rápida por análogo de insulina ultrarrápida (dosis total 0.12 UI/Kg) con buen control glucémico. Última hemoglobina glicosilada: 6.5%.

Conclusiones/Recomendaciones

La diabetes tipo LADY comparte características tanto con la diabetes tipo 1, ya que puede manifestarse con autoinmunidad pancreática positiva (principalmente anticuerpos anti-GAD), como con la diabetes tipo 2, puesto que inicialmente pueden no requerir tratamiento con insulina, esto hace que a veces pueda ser difícil diferenciarlas. Otra de sus características a destacar es que desarrollan dependencia insulínica de forma más precoz que los pacientes con diabetes tipo 2. Existe cierta controversia en cuanto al manejo terapéutico de esta patología. Algunos autores defienden el empleo de secretagogos de insulina mientras que otros prefieren la utilización precoz de insulina con el fin de preservar la reserva pancreática y evitar la toxicidad producida por la glucosa. Es imprescindible un alto nivel de sospecha clínica para llevar a cabo el diagnóstico de estos pacientes, debido a su diferente manejo terapéutico y al riesgo de hipoglucemias.

SP2/d2d3-102 *Diabetes*

PARADA PREDICTIVA DE HIPOGLUCEMIA CON INFUSOR DE INSULINA CON TECNOLOGÍA BASAL-IQ EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Gómez Báez, Y.[1], Clemente León, M.[1], Campos Martorell, A.[1], Mogas Viñals, E.[1], Garrido García, E.[1], Yeste Fernández, D.[1].

[1] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad de un sistema integrado de infusión de insulina subcutánea con monitorización continúa de glucosa (MCG) diseñado para interrumpir la administración de insulina cuando la tendencia en las concentraciones de glucosa sean predictoras de hipoglucemia.

Pacientes y metodos

Estudio prospectivo, longitudinal en el que se eva-

lúa la seguridad y eficacia del infusor de insulina Tandem Diabetes Care t:slim Bomba X2 con Basal-IQ™ integrado con un sensor Dexcom G6® y un algoritmo predictivo de suspensión en hipoglucemia. Se incluyen 3 niñas de edades comprendidas entre los 8 y 12 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 con un tiempo de evolución de 3-5 años. No presentan antecedentes personales de interés ni complicaciones asociadas a la diabetes. Dispositivo previo de infusión de insulina: Tandem™ y sistema de MCG Dexcom G5®, no integrado. La evaluación se realizó a los 3 y 6 meses. Los resultados glucémicos durante el estudio, fueron calculados de datos de MCG según los parámetros recomendados por el consenso internacional sobre el uso de MCG (2017).

Resultados

En la tabla 1 se exponen los datos de las variables, donde el tiempo en rango objetivo de glucemia (TIR) mejoró globalmente, hallándose una mediana de TIR de 73 % a los 6 meses, no obstante todas las pacientes presentaban TIR óptimos basales. No hubo aumento en la concentración media de glucosa >180 mg/dL en ninguna paciente a los 3 y 6 meses. El porcentaje del tiempo de glucosa <70 mg/dL se redujo a los 3 meses y a los 6 meses en dos pacientes, al igual que el porcentaje del tiempo de glucosa <54 mg/dL. La mediana de tiempo de suspensión de la MCG por día fue de 93 minutos (rango: 42 - 137 minutos) a los 3 meses y 150 minutos (rango: 120 - 281 minutos) a los 6 meses. No se encontró variaciones relevantes del porcentaje de la dosis basal de insulina. Los controles de HbA1c se mantuvieron estables en dos pacientes, en las que el valor de HbA1c en tiempo cero era <7 %, mientras que en una disminuyó 0.8 %. Ninguna de las pacientes presentó hipoglucemias graves, cetoacidosis, ni consultase en urgencias por causas relacionadas con la diabetes.

	Paciente 1			Paciente 2			Paciente 3		
Parámetros	Tiempo 0	3 meses	6 meses	Tiempo 0	3 meses	6 meses	Tiempo 0	3 meses	6 meses
TIR (%)	65	84	73	53	61	75	64	54	67
MCG media (mg/dL)	97	106	108	179	173	145	161	185	157
% <70 mg/dL	30	13	19	0	2	3	2	0	1
% <54 mg/dL	12.4	3	6.5	0	0.3	0.3	1.6	0	1

Tabla 1. Resultados glucémicos durante el estudio.

Conclusion

Durante el período de estudio, el uso de la bomba de insulina con Basal-IQ™ condujo a un mayor porcentaje de TIR y redujo significativamente la hipoglucemia sin hiperglucemia de rebote, manteniendo la HbA1c en niveles óptimos, lo que indica que el sistema es seguro y puede beneficiar a pacientes con DM1 para mejorar el control glucémico.

SP2/d2d3-103 *Diabetes*

PLASMAFÉRESIS EN EL MANEJO DE HIPERTRIGLIDERIDEMIA SEVERA EN CETACIDOSIS DIABÉTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

González Roca, I.[1], Carrascón González Pinto, L.[1], Mora Sitja, M.[1], Sanz Fernández, M.[1], Rodríguez Arnao, M.D.[1], Rodríguez Sánchez, A.[1].

[1] Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda de la diabetes tipo 1 y con mucha frecuencia la forma de su presentación al diagnóstico. El manejo de la CAD y sus complicaciones está bien estandarizado, sin embargo otra complicación menos frecuente como es la hipertrigliceridemia severa(triglicéridos >1000mg/dl) presenta varias opciones terapéuticas (insulina, heparinay/o plasmaféresis) sin estudios comparativos. Presentamos el caso de un debut diabético con cetoacidosis grave e hipertrigliceridemia severa con buena respuesta al tratamiento con plasmaféresis.

Descripción del caso

Niña de 13 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude trasladada por los servicios de emergencias a un hospital de tercer nivel, debido a un cuadro de cetoacidosis diabética grave (glucemia 598 mg/dl, cetonemia 6 mmol/L, pH 6,8 bicarbonato 0 mmol/L, Na 124 mmol/L, Urea 38mg/dl, creatinina 1.24 mg/dL). Hemoglobina glicosilada inicial de 18.7 %). Previo al traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCI-P) recibe expansiones con cristaloides, bicarbonato sódico y se instaura tratamiento con perfusión continua de insulina y fluidoterapia intravenosa. Destaca el aspecto “lechoso” de las muestras de sangre obtenidas con sospecha de hiperlipidemia que se confirma con el resultado analítico, mostrando triglicéridos (TG) de 20.058 mg/dl (Quilomicrones 19.404 mg/dl). Se canaliza en UCI-P acceso venoso femoral derecha con profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparina. Se mantiene tratamiento con insulina y fluidoterapia con corrección progresiva de la cetoacidosis. Se decide ante la hipetrigliceridemia severa realizar plasmaféresis (cuatro sesiones). Posteriormente se reducen los TG hasta alcanzar niveles de 223 mg/dl el quinto día de ingreso. Presenta como complicaciones trombosis venosa profunda femoral derecha y fallo renal agudo secundario a necrosis tubular aguda que precisa hemofiltración veno-venosa el sexto día de ingreso (creatinina 5.94mg/dl, urea 121mg/dl) Desde el ingreso refiere dolor abdominal difuso con sospecha inicial de pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia, amilasa de 286U/L (28-100) y lipasa de 55U/L (5-160), que se descarta por ausencia de hallazgos de pancreatitis en la ecografía

abdominal y la resolución progresiva y espontánea del dolor, temporalmente asociado a la resolución de la cetoacidosis. Se inicia el séptimo día de ingreso insulina subcutánea (pauta basal-bolo) junto con medidas dietéticas y tratamiento farmacológico con ácidos omega 3. Durante el seguimiento ambulatorio, se observa resolución completa del fallo renal agudo así como la normalización a los 21 días del alta hospitalaria de los niveles de triglicéridos (TG 105 mg/dl, colesterol total 174 mg/dl, HDL 61mg/dl, LDL92 mg/dl). Persiste un perfil lipídico sin alteraciones tras suspensión de restricciones dietéticas y del tratamiento farmacológico con ácidos omega 3. Está en curso estudio genético del gen de la lipoproteinlipasa entre otras variantes genéticas que puedan haber contribuido a la hipertrigliceridemia.

Conclusiones

La hipertrigliceridemia es un hallazgo común en la cetoacidosis diabética debido a la disminución de la actividad d la lipoprotein lipasa que produce el déficit de insulina. La hipertrigliceridémia severa, sin embargo, es menos frecuente y requiere un tratamiento específico para evitar complicaciones agudas como la pancreatitis. La propia insulina, la heparina y la plasmaféresis son las opciones terapéuticas propuestas, pero no disponemos de estudios comparativos. La plasmaféresis, es un tratamiento que disminuye de forma aguda el nivel sérico de triglicéridos y se puede considerar en casos de cetoacidosis diabética con hipetriglicediremia severa con riesgo de pancreatitis aguda o ya establecida.

SP2/d2d3-104 *Diabetes*

POSIBLES FACTORES ASOCIADOS AL PERIODO DE REMISIÓN PARCIAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1A

Cánovas Sánchez, L.[(1)], Morales Lozano, M.J.[(1)], García Molina, D.[(1)], Ledro Carabaño, C.[(1)], Egea Gil, M.D.[(1)], Torres Torrres, A.R.[(1)].

[(1)] Hospital San Juan de la Cruz, ÚBEDA.

Introducción

Tras el debut de una DM1 al poco tiempo de iniciar la insulinoterapia, es posible experimentar una recuperación parcial y temporal del remanente de células β pancreáticas, propiciando una corrección de la hiperglucemia crónica con menor dosis de insulina exógena (<0.5UI/kg/día) y HbA1C<7%, fenómeno conocido como fase de remisión, del que aún se desconocen los verdaderos mecanismos que lo sustentan.

Objetivos

Analizar posibles predictores de fase de remisión en DM1A en pacientes diagnosticados en nuestro Hospital en los últimos 3 años.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas de nuestros pacientes diagnosticados de DM1A desde enero de 2017 a diciembre de 2019.

Resultados

Del total de18 pacientes diagnosticados de DM1A de 2017-2019 en nuestro Hospital,10(55.5%) han presentado periodo de remisión parcial, siendo 50% mujeres; al debut la mediana de edad fue 9.95años (5.8-15.3), de percentil de IMC 73(3-92), con cetoacidosis el 40% (75% leve, 25% moderada), del 60% sin acidosis un 16.6% tampoco tuvo cetosis frente al 83.3% con cetosis establecida; la mediana de HbA1C 10.8% (6.8-13.9), de péptido C 0.785 (0.22-1.94) encontrándose bajo 70% y en límites normales 30%; se diagnosticó a la vez tiroiditis 10% ó celiaquía 10%, se historió dieta anterior variada 70% frente al 30% selectiva. La mediana de niveles de Anti-células de islotes 8(0-64) estando elevados en el 70%, de antiGAD65 48.35(0-797) estando elevados en el 60%, de antiIA2 2.559(0.5-17.668) estando elevados en el 80%; con una mediana de duración del periodo de remisión de 5.5 meses(3-16), durante el cual la media de dosis de insulina fue de 0.32UI/kg/día (0.22-0.45) y de HbA1C 5.9%(5.4-6.6); actualmente presentan una media de HbA1C 6.5% (5.7-7.5), el 20% asocia celiaquía, además 100% cuentan desde el debut con monitorización Flash. De los 8(44.5%) que no han contado con periodo de remisión, el 62.5% son varones, al debut la mediana de edad fue 11.53años (5.6-14.8), de percentil de IMC 32(11-83), 25% con cetoacidosis (50% leve, 50 % moderada), del 75% sin acidosis, un 25% sin cetosis, un 50% con cetosis establecida, la mediana de HbA1C 11.49% (7.5-14.3), de péptido C 0.6 (0.2-0.79) encontrándose bajo 100%, se diagnosticó a la vez tiroiditis 12.5%, ninguno de celiaquía, se historió dieta anterior variada 62.5% frente al 37.5% selectiva. La mediana de Anti-células de islotes 16 (0-16) estando elevados en el 75%, de antiGAD65 99.77 (2.73-2.920) estando elevados en el 75%, de antiIA2 838.5 (0.49-10.768) estando elevados en el 75%, actualmente presentan una mediana de HbA1C 7.45% (6.1-13.2), 87.5% cuentan desde el debut con monitorización Flash, el 12.5% restante se niega a su uso.

Conclusiones

Se necesitaría un estudio con mayor tamaño muestral para poder obtener datos estadísticamente significativos, no obstante de acuerdo con estudios previos el 100% de los pacientes que no han tenido remisión parcial presentaban al debut niveles de péptido C bajos, en nuestro caso el valor de la mediana es incluso menor en dicho grupo. Sin embargo también observamos pacientes que sí han tenido fase de remisión a pesar de unos niveles igual de bajos que los que no la han presentado, lo que nos hace cuestionar su valor como predictor único

de fase de remisión. En el grupo que experimenta fase de remisión parece haber mayor frecuencia de CAD al debut, si bien esta es mayoritariamente leve, correlacionándose con menores niveles de péptido C que en el resto de pacientes y presentando a pesar de ello fase de remisión. La edad al debut es menor en el grupo en remisión, en contraposición a otros estudios. Aquellos que experimentaron remisión parcial consiguieron mejores valores de HbA1C durante el seguimiento posterior.

SP2/d2d3-105 *Diabetes*

PROGRAMA DE CUIDADO INTEGRADO A PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1 PORTADORES DE SISTEMA DE INFUSIÓN CONTINUO DE INSULINA, MEDIANTE USO DE TECNOLOGÍAS DIGITALES

Alkadi Fernández, K.[1], Martinez-Badás, I.[1], Lacámara Ormaechea, N.[1], Serrano Ruíz, A.[1], Nuñez, B.[2], Ros Pérez, P.[1].

[1] Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, MADRID. [2] Medtronic Ibérica SA. Integrated health solutions, MADRID.

Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica compleja que requiere un alto nivel de educación y automanejo, así como un apoyo multidisciplinar continuo del equipo diabetológico. Las nuevas tecnologías en el campo de la diabetes, en contínuo avance, están permitiendo mejorar el control metabolico y la calidad de vida de los pacientes con DM1, a la par que les ayuda a gestionar su enfermedad, integrando a su alrrededor las actuaciones, basadas en la evidencia científica, de los profesionales. No obstante, la abundancia de información y la escasa disponibilidad de tiempo impiden en muchos casos optimizar su uso y utilidad. El objetivo de este proyecto piloto es desarrollar un apoyo integrado a pacientes con DM1 en terapia con infusión continua de insulina subcutánea (ISCI), asociado o no a sistemas de monitorización de glucosa intersticial, mediante el uso de nuevas tecnologías y extensible a otro perfil de pacientes con DM1.

Materiales y métodos

De un total de 70 pacientes (pediátricos y adultos) analizamos los resultados pediátricos a 6 meses (n=31; 16 varones y 15 mujeres). Los 4 pilares del proyecto incluyeron: 1. Centro de soporte de seguimiento remoto, encargado de clasificar las descargas en un código de colores (rojo, amarillo y verde), mediante un algoritmo prediseñado siguiendo los objetivos de control metabólico consensuados internacionalmente (ADA 2019 & ISPAD 2018) y basado en la estabilidad del paciente. Las descargas rojas indican necesidad de ajuste y/o refuerzo de educación, el color amarillo indica recomendaciones para optimización del manejo y el verde indica que ha alcanzado los objetivos metabólicos, 2. Programa de apoyo educacional multidisciplinar mediante una app y contenido educativo, 3. Herramientas de comunicación y coordinación y 4. Sistema de integración de información con posibilidad de "feedback" al paciente. Se analizó: número de descargas realizadas a los 6 meses y su evolución en código de colores, HbA1c (%) real y estimada, determinada por HPLC, y la correlación entre ambas, el tiempo en rango (%), variabilidad glucémica (%), tiempo en hipoglucemia (%) e hiperglucemia (%). Se analizó también la adherencia al tratamiento que se clasificó como buena si cumplian 4 criterios (frecuencia de cambio de catéter, nº controles glucemia capilar/día y/o tiempo de uso del sensor, tiempo de uso del bolus wizard), intermedia (si cumplían solo 2-3 criterios) y mala (si cumplían 0-1 criterio). Este trabajo forma parte del proyecto Europeo ("Integrated Care Program for type 1 Diabetes with insulin pump enabled by digital technologies" -INCAP project-), financiado con fondos del EIT Health (Nº 19406).

Resultados

De los 31 pacientes pediátricos, abandonaron el proyecto 4, por dificultad en el manejo de la tecnología. La edad media fue: 12,9 ± 2,9 años y el tiempo medio de terapia con sistema de infusión continuo de insulina (ISCI; modelos 640G y 670G Medtronic© con sensor Enlite 2© o Guardian 3©, o sistema Flash de Abbot©) fue 2,9 ±1.9 años. A los 6 meses, se habían analizado un total de 176 descargas (59,6% rojas, 23,3% amarillas y 17,1% verdes), permitiendo postponer 9 visitas presenciales. Objetivamos una buena correlación entre la HbA1c en sangre y la estimada (Coeficiente de correlación 0,99; R2= 0,94). Los resultados obtenidos en relación con el control metabólico quedan reflejados en la tabla 1.

	BASAL (n=31)	6 MESES (n=28)	p
HbA1c sangre (%)	7,2 ± 0,8	6,9 ± 0,8	NS
HbA1c estimada (sensor; %)	7,3 ± 0,6	6,7 ± 0,7	NS
TIEMO EN RANGO (%)	56,1±12,7	63,9 ± 12,2	NS
PROMEDIO GS (mg/dl)	157,2 ± 6,0	155,6±6,0	NS
VARIABILIDAD GLUCÉMICA (%)	42,2 ± 8,5	39,9±6,0	NS
HIPO GLUCEMIA (%)	5,5 ± 5,1	4,7±4,1	NS
HIPERGLUCEMIA (%)	37,9 ±15,2	29,9±11,7	NS
ADHERENCIA BUENA	8/31	2/28	
ADHERENCIA MEDIA	11/31	10/28	
ADHERENCIA MALA	9/31	8/28	

Conclusiones

1) La existencia de un programa de apoyo integrado al paciente con DM1, mediante el uso de tecnologías digitales, puede contribuir a optimizar la carga asistencial, sin deterioro del control metabólico.

2) Existe una buena correlación entre la HbA1c real y la estimada por sensor y 3) La adherencia al tratamiento es crucial para la optimización de la terapia con nuevas tecnologías en DM1

SP2/d2d3-106 *Diabetes*

SISTEMAS INTEGRADOS, PROPUESTA DE UNA HERRAMIENTA DE LECTURA OPTIMIZADA

Díaz Fernández, P.[1], González De Buitrago Amigo, J.[2], Carlone Martín, J.[1], Ferrer Lozano, M.[3].

[1] Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. [2] Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. [3] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción

Los sistemas integrados (SI) consisten en un sistema de infusión continua de insulina (ISCI) que funciona conjuntamente con un sistema de monitorización de glucosa (SMCG). Los softwares de gestión de datos de los SI proporcionan mucha información y los especialistas en diabetes y los usuarios suelen tener dificultades en su interpretación. Como resultado existe el riesgo de que la información que contienen se infrautilice y se pierdan las ventajas que aportan los SI.

Objetivo

Elaborar un protocolo de lectura sistemática de los informes generados con el software CareLink, denominado herramienta fácil, y comprobar su impacto sobre el control metabólico de pacientes con DM1 usuarios de SI.

Material y métodos

Estudio analítico, longitudinal y prospectivo, sobre una muestra de 16 pacientes usuarios de SI (Infusora MiniMed640G® y Sensor Enhanced Enlite3® con Transmisor Guardian3® [Medtronic, Northridge, CA]). Recibieron formación en la utilización de la herramienta fácil, integrada por seis pasos. Los tres primeros están orientados a valorar el control metabólico y los pasos 4-6 son para ajustar la configuración del dispositivo: 1. Tiempos en rango; 2. HbA1c estimada; 3. Variabilidad o coeficiente de variación; 4. Identificar y solventar hipoglucemias; 5. Periodo nocturno: ajuste de índices basales y límite bajo de la parada predictiva; 6. Optimización de basales diurnas y bolus (ratio y sensibilidad) a través de los gráficos de análisis de las comidas. Se recogieron parámetros de control metabólico al inicio y tras instaurar el uso de la herramienta fácil en consulta (a los 3 y 6 meses): HbA1c capilar, los tiempos en rango (70-180, <70; <54; >180 y >250mg/dl), coeficiente de variación y área bajo la curva (AUC>180 y AUC<70). El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM® SPSS Statistics, estableciendo significación estadística en 0,05 (prueba T de Student para muestras relacionadas y test de Wilcoxon).

Resultados

Participaron 16 pacientes de entre 3 y 15 años, con edad media 10,5±3,7 años, tiempo de evolución de la enfermedad 3,8±2 años y tiempo medio de utilización de SI 2±1,5 años. A los 3meses se observó disminución significativa en la HbA1c media de 0,46%(p<0,01), el tiempo 70-180 aumentó un 10%(p<0,05), los tiempos en hiperglucemia >180 y >250 disminuyeron un 9 y 4% respectivamente (p<0,01 y p<0,05). La variabilidad no cambió. A los 6 meses el promedio de HbA1c ha descendido discretamente al igual que el coeficiente de variación, sin cambios en el resto de parámetros. El número medio de descargas realizadas por los pacientes ha aumentado (cada 7 semanas al inicio y cada 4 semanas a los 6 meses).

Parámetro	1ª consulta	3 meses	6 meses	Diferencia 1ª consulta-6meses	Significancia	Valor de referencia
HbA1c (%)	7,5	7,1	6,9	0,6	P<0,01	7%
Tiempo 70-180mg/dl (%)	53	63	64	11	P<0,05	70%
Tiempo >180mg/dl (%)	43	34	33,4	9,6	P<0,01	25%
Tiempo >250mg/dl (%)	13	9	9	4	P<0,05	5%
Tiempo <70mg/dl (%)	1,3	1,9	2,1	0,8	-	4%
Tiempo <54mg/dl (%)	0,3	0,3	0,4	0,1	-	1%
AUC > 180	23,3	16,9	17,3	6	P<0,01	-
AUC <70	0,1	0,2	0,2	0,1	-	-
Coeficiente Variación (%)	35	35	33	2	-	36%

Tabla. Parámetros analizados al comienzo del estudio, a los 3 y 6meses. Diferencia entre el inicio y los 6meses, significancia estadística de haberla y valor de referencia para cada parámetro.

Conclusiones

La herramienta de lectura fácil ha sido útil en la mejora del control metabólico. El tiempo 70-180 mg/dl aumentó, la HbA1c y los tiempos en hiperglucemia disminuyeron, sin aumento significativo del tiempo en hipoglucemia. La mejoría se ha mantenido estable entre los 3 y 6 meses. La frecuencia con la que realizan descargas los pacientes ha aumentado.

SP2/d2d3-107 *Diabetes*

TOLERANCIA TRAS SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN UN GRUPO DE ADOLESCENTES OBESOS

Miñones Suarez, L.[1], Díez Bayona, V.[1], Troyas Fernandez De Garayalde, L.[1], Sanchez Malo, M.J.[1], Floristán Resa, P.[1].

[1] Hospital Reina Sofía, Tudela.

Introducción

La alteración en la sensibilidad a la insulina puede identificarse en la adolescencia y se relaciona con

el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el adulto joven. La morfología de la curva de glucemia y la respuesta insulínica obtenida tras sobrecarga oral de glucosa en adolescentes obesos ha permitido identificar pacientes con menor sensibilidad insulínica y en consecuencia mayor riesgo metabólico.

Material y métodos
Estudio analítico longitudinal prospectivo que incluyó adolescentes que consultaron de forma consecutiva por obesidad exógena (IMC> 2 SDS con respecto a edad y sexo, estándares españoles 2010), en los que se identificaron signos clínicos y/o analíticos de resistencia insulínica. Se registraron datos epidemiológicos, antropométricos y encuesta nutricional (cuestionario de frecuencia de consumo) junto con perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, glucemia e insulinemia basales. Se determinaron glucemia e insulinemia a los 30, 60 y 120 minutos de administrar 1,75 gramos de glucosa por kilogramo de peso, con un máximo de 75 gramos. Se relacionaron las variables antropométricas y signos de resistencia insulínica con la respuesta tras la sobrecarga oral de glucosa, realizándose un análisis estratificado en tres grupos (alteración en la tolerancia oral a la glucosa, tolerancia de glucosa normal con curva de glucosa monofásica, tolerancia de glucosa normal con curva bifásica). El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS v21.

Resultados
Se analizaron 33 pacientes, siendo el 52% mujeres y el 45% caucásicos. Todos ellos habían alcanzado el estadio III de Tanner de desarrollo puberal en el momento de la realización del estudio. La edad media fue de 12,19±1,64 años. El 24% tenían algún progenitor diagnosticado de DM2 y en el 23% de casos constaba diabetes gestacional. Se identificó alteración en la tolerancia oral a la glucosa en el 18% de los pacientes y no se diagnosticó ningún caso de DM2. Los pacientes con alteración en la tolerancia oral de la glucosa mostraban ganancia ponderal excesiva de inicio más precoz y perfil lipídico alterado en mayor proporción que aquéllos con tolerancia normal a sobrecarga. El 75% de los pacientes mostró una respuesta monofásica tras la sobrecarga oral de glucosa. Los pacientes con curva monofásica mostraban acantosis nigricans y HOMA-IR elevado en una proporción significativamente mayor que aquéllos con curva bifásica ($\chi 2$ 5,06;p.0,038 y t student: 1,24; p:0,044, respectivamente). Los pacientes con curva monofásica mostraron mayor IMC, perímetro abdominal (calificados en desviaciones estándar), junto con mayores índices cintura/cadera, cintura/talla en comparación con los que presentaron respuesta bifásica, diferencias sin significación estadística. No se hallaron diferencias en el perfil lipídico, tensión arterial entre los dos grupos. En todos los grupos detectamos elevada frecuencia de consumo de bebidas azucaradas y carbonatadas e insuficiente consumo de lácteos, sin que hubiese diferencias estadísticas entre los grupos.

Conclusiones
Una elevada proporción de adolescentes obesos mostraron una respuesta monofásica tras sobrecarga oral de glucosa. La mayoría de los pacientes que mostraban signos clínicos de resistencia insulínica presentaron una curva de glucemia monofásica tras sobrecarga. La ganancia ponderal excesiva que se inicia de forma precoz se relaciona con alteración en la tolerancia oral a la glucosa en la adolescencia.

SP2/d2d3-108 *Diabetes*
VARIABILIDAD EN LA PREVALENCIA DEL PERIODO DE REMISIÓN EN DM1 PEDIÁTRICA, SEGÚN CRITERIOS APLICADOS: ¿NECESIDAD DE UN CONSENSO?

Ros Pérez, P.[1], Alkadi Fernández, K.[1], Celaya, P.[1], Martinez-Badás, I.[1], Ruíz Serrano, A.[1], Lacámara Ormaechea, N.[1].

[1] Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, MADRID.

Introducción
El periodo de remisión en diabetes tipo 1 (DM1) se caracteriza por una recuperación, generalmente parcial (PRP), de las células β pancreáticas, acompañado de una mejoría en la capacidad de producir insulina. Su prevalencia descrita se sitúa en un 35-60 %, dependiendo de los criterios utilizados. Dado que el PRP se ha relacionado con mejoría del control metabólico a largo plazo, así como con menor riesgo de complicaciones tanto agudas (hipoglucemia) como crónicas (retinopatía y complicaciones microvasculares), la identificación precoz de los pacientes "no remitentes" constituye un reto y una necesidad, en el manejo de la DM1 pediátrica. Dicha identificación permitiría una intervención precoz, con el fin de mejorar su pronóstico. No obstante, los criterios para definir dicho PRP siguen siendo motivo de estudio y controversia.

Objetivo
Analizar la prevalencia de PRP según diferentes criterios aplicados, en una cohorte de pacientes pediátricos con DM1.

Pacientes y métodos
Se analizaron 139 pacientes menores de 16 años (79 varones y 60 mujeres) con edad media al debut de 8,6±3,8 años y tiempo de evolución de 61,1±43,9 meses. Se consideró PRP según: criterio A [dosis de Insulina (DI) < 0,5 U/Kg/día con HbA1c < 7% (ISPAD 2018), criterio B (DI< 0,3 U/Kg/día con

HbA1c < 7%; Lundberg RL y cols 2017) y criterio C [DI ajustada a HbA1c (IDAA1c), según la fórmula HbA1c (%) + (4,4 x DI-U/Kg/d-); Mortensen HB y cols 2009]. El análisis estadístico se realizó mediante t Student. Los datos se expresan como media ± DE. Se consideró significativa una p < 0,05.

Resultados

El 59,7% (83/139) de los pacientes tuvieron PRP (56/79 niños y 27/60 niñas) según criterio A (ISPAD 2018). Con los criterios B y C tuvieron PRP el 33,1% (46/139; 39,2% de los varones y 25,0% de las mujeres), y el 64% (89/139; 73,4% de los varones y 51,7% de las mujeres) de los pacientes, respectivamente (tabla1). De 27 pacientes con edad < 5 años al diagnóstico experimentaron PRP 15 (55%; 9 niños y 6 niñas) con criterios A y C, mientras que con criterio B sólo 9 pacientes cumplían criterios de PRP. El tiempo medio de inicio del PRP fue de 3,4 ± 1.6 meses y la duración media de 10,6 ± 8,5, sin diferencias entre sexos.

CRITERIOS DE PERIODO DE REMISIÓN PARCIAL	Nº TOTAL REMISIONES (total de pacientes n = 139)	Nº REMISIONES EN VARONES (Nº total de varones = 79)	Nº REMISIONES EN MUJERES (Nº total de mujeres = 60)
A: DOSIS INSULINA ≤ 0,5 U/KG/DÍA Y HbA1c < 7% (ISPAD 2018)	83/139 (59,7 %)	56/79 (70,8 %)	27/60 (45,0 %)
B: DOSIS INSULINA ≤ 0,3 U/KG/DÍA Y HBA1C < 7% (Lundberg RL y cols 2017)	46/139 (33,1 %)	31/79 (39,2%)	15/60 (25,0 %)
C: IDAA1C* ≤ 9 (Mortensen y cols 2009)	89/139 (64,0 %)	58/79 (73,4 %)	31/60 (51,7 %)

*IDAA1c = HBA1C (%) + [4,4 X DOSIS INSULINA (U/KG/DÍA)]

Conclusiones

1. La tasa de remisión parcial en pacientes pediátricos con DM1 es ampliamente variable, dependiendo de los criterios utilizados,
2. Las mujeres tienen una menor prevalencia de fase de remisión, independientemente de los criterios aplicados y,
3. Es necesario un consenso en la definición de periodo remisión para identificar los pacientes no remitentes con la máxima precisión posible y aplicar un tratamiento más intensivo.

Bibliografía

1. Zhong T, Tang R, Gong S, Li J, Li X, Zhou Z. The remission phase in type 1 diabetes: Changing epidemiology, definitions, and emerging immunometabolic mechanisms. Diabetes Metab Res Rev. 2019;e3207. 2- Nwosu BU, Partial clinical remission of type 1 diabetes mellitus in children: clinical applications and challenges with its definitions. PLoS ONE, 2019; 4(1):89-98.

SP2/d2d3-109 *Displasias óseas*

DELECIÓN RECURRENTE EN EL FLANCO 3´DEL GEN SHOX EN HOMOCIGOSIS ASOCIADA A TALLA NORMAL CON DEFORMIDAD DE MADELUNG

Barreda Bonis, A.C.[(1)], Mora Palma, C.[(2)], Itza Martín, N.[(2)], De La Torre, C.[(3)], Heith, K.[(4)], González Casado, I.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario La Paz. S. Endocrinología Infantil. UMDE, Madrid. [(2)] Hospital Universitario La Paz. S. Endocrinología Infantil. , Madrid. [(3)] Hospital Universitario La Paz. INGEMM., Madrid. [(4)] Hospital Universitario La Paz. INGEMM. UMDE. IdiPAZ . CIBERER, ISCIII., Madrid.

Introducción

El gen SHOX, ubicado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales, codifica un factor de transcripción implicado en el crecimiento humano. Individuos con talla normal presentan dos copias activas de SHOX. Defectos en heterocigosis en SHOX o en sus potenciadores definen la talla baja ligada al síndrome de Turner, discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) o talla baja aislada. Defectos bialélicos son responsables de un fenotipo más severo, la displasia mesomélica de Langer. Sin embargo, la heterogeneidad clínica es muy variable. Presentamos el caso de una paciente con la deleción recurrente de 47,5kb en el flanco 3´ del gen SHOX en homocigosis que incluye dos potenciadores de su expresión, que se manifiesta con talla normal y solamente deformidad de Madelung.

Descripción del Caso

Mujer remitida a nuestra unidad a los 11 años y 3 meses con diagnóstico de DLW. Como antecedentes personales es fruto de un 2º embarazo normal con antropometría perinatal normal (37+3 semanas, PRN: 3500 g (p90), LRN: 50 cm (p80)). A los 9 años y en contexto de traumatismo se evidencia una deformidad de Madelung en mano derecha, que precisa intervención con resección del ligamento de Vickers y osteotomía de radio distal. En ese momento se realiza estudio genético de SHOX/PAR1 con hallazgo de una deleción en homocigosis de ~47,5 Kb en el flanco 3´distal al SHOX, donde se incluyen dos potenciadores de la transcripción del gen SHOX (ECR1, ZED). En el momento de derivación a los 11 años 3 meses la paciente se encuentra impúber con peso de 33.3 kg (p15, -1.05 DE) y talla en 138 cm (p6, -1.57 DE) (Talla genética 160.8 ± 5 cm (p30, -0.54 DE)). Durante la pubertad la edad ósea se ha mantenido acorde siendo la talla en la última consulta de 158.5 cm (p30, -0.5DE), acorde a su talla genética. La deformidad de Madelung es asimétrica y ha precisado reintervención a la edad de 14 años en forma de epifisiodesis de cúbito distal derecho. Se amplía el estudio genético a la familia, presentando ambos padres y hermano mayor la deleción familiar en heterocigosis. Ningún familiar presenta talla baja (talla paterna 172.2 cm (p21), materna 162.5 cm (p40), hermano mayor 178 cm (p53)) ni deformidad de Madelung, si bien la ma-

dre a nivel radiológico muestra cierta incurvación radial.

Conclusiones
Aunque defectos en las dos copias del gen SHOX o sus potenciadores deberían resultar en displasia mesomélica de Langer, existen algunos casos aislados con la misma deleción de ~47,5 Kb en el flanco 3´distal al SHOX en homocigosis con clínica menos severa como observado en nuestro paciente con talla normal con deformidad de Madelung (1), o DLW (2,3). El papel exacto que juegan los reguladores en la expresión del gen SHOX aún permanece por dilucidar, dado la diferente expresividad clínica existente incluso en casos intrafamiliares. Un correcto registro de estos casos permitirá ahondar en la compresión de la correlación genotipo-fenotipo de estos pacientes.

SP2/d2d3-110 *Displasias óseas*
DESCRIPCIÓN DE UN CASO DE DISPLASIA CRANEOMETAFISARIA

Márquez Marina, S.[(1)], Cruz Rojo, J.[(1)], Garzón Lorenzo, L.[(1)], Sánchez Calvin, M.T.[(1)], Heath, K.[(2)], Sánchez Del Pozo, J.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [(2)] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción
La displasia creaneometafisaria (OMIM #123000) es un trastorno genético de herencia AD con una prevalencia <1/1.000.000. Se caracteriza por una anomalía en la mineralización del hueso membranoso y encondral. Afecta fundamentalmente a los huesos del cráneo, de la cara y las metáfisis de los huesos largos. Es importante hacer diagnóstico diferencial con otras displasias óseas que afecten dichas localizaciones.

Descripción del caso
Varón derivado a nuestro servicio a los 9 años y 10 meses procedente de cirugía maxilofacial, donde le siguen por alteraciones óseas faciales, con sospecha de displasia fibrosa poliostótica. Antecedentes familiares: Madre con diabetes mellitus e hipoacusia tardía. Padre sano. No hay consanguinidad. Varios familiares de 2º grado con hipoacusia tardía. Antecedentes personales: Embarazo controlado, de curso normal (salvo diabetes materna), RNT de PEEG (Peso 4.000 gr (p93), Longitud 51 cm (p64), PC 35.8 cm (p70)). En seguimiento por otorrinolaringología por hipoacusia mixta bilateral, portador de audífonos desde los 2 años; por neurología y traumatología por marcha de puntillas desde los 4 años, tratado con varias dosis de toxina botulínica y tenotomía aquílea bilateral. Además, tuvo una parálisis facial a los 5 años, ya resuelta. En la exploración física destaca un fenotipo peculiar, con facies tosca, plana, hiperterlorismo, pabellones auriculares de implantación baja, hipoplasia del maxilar superior y pseudoprognatismo. El resto de la exploración física es normal, salvo la marcha de puntillas, con hiperlordosis lumbar y aumento de la base de sustentación. Tiene una talla de 153 cm (p98, 2'28 DE) y un peso de 42'5 kg (p75, 0'7 DE) y no presenta manchas cutáneas.

Evolución y conclusiones
Inicialmente, ante la sospecha de displasia fibrosa poliostótica, tratando de descartar un síndrome de McCune Albright, se realiza estudio hormonal (TSH, T4-Libre, IGF1, BP3, FSH, LH, Testosterona) siendo este normal, de metabolismo fosfo-cálcico (normal salvo osteocalcina elevada de 95,18 ng/ml), DEXA (con Z-score inicial de +2.5 DE) y serie ósea, en la que únicamente describen una imagen lítica en metáfisis femoral distal interna derecha (defecto fibroso cortical) y ligera irregularidad en techo acetabular bilateral, junto con áreas de esclerosis en base craneal y área facial, compatibles con la sospecha clínica de displasia fibrosa poliostótica. Se mantiene en seguimiento en nuestras consultas, realizándose estudio hormonal seriado (siempre normal). Se observa una progresión en el crecimiento con una talla final por encima de su talla diana. Desde otras consultas se solicita RM cerebral, en la que se aprecia malformación de Chiari tipo I y TAC de cráneo en el que se ve engrosamiento del diploe y de la base del cráneo. A los 16 años se realiza una DEXA de rutina, encontrándose un Z-score +4.4 DE, por lo que se decide entonces repetir la serie ósea, hallándose esclerosis en el trayecto de las suturas craneales, hiperostosis craneofacial difusa, ensanchamiento óseo en tercio diafisario distal que le confiere aspecto "en matraz de Erlenmeyer" y ensanchamiento de las mismas características en múltiples huesos largos. Se solicita simultáneamente estudio genético (panel de displasias óseas), en el que se encuentra una variante en heterocigosis: mutación c.1124_1126del p.(Ser375del) en el exón 9 del gen ANKH (NM_054027.4) compatible con displasia craneometafisaria. Se concluye finalmente que nuestro paciente presenta una displasia craneometafisaria secundaria a una mutación de novo, al no encontrarse la alteración en sus progenitores.

Recomendaciones
La displasia craneometafisaria es un trastorno con afectación ósea a varios niveles, siendo los huesos cráneo-faciales los más precozmente involucrados, por lo que es importante en el seguimiento de pacientes con sospecha de dicha enfermedad repetir la serie ósea para confirmar la afectación metafisaria en la evolución de la enfermedad. El diagnóstico de confirmación es genético.

SP2/d2d3-111 *Displasias óseas*
DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA TIPO "CORNER FRACTURE" CON CONFIRMACIÓN MOLECULAR: DESCRIPCIÓN DE 4 CASOS

Sentchordi Montane, L.[1], Gayarre, J.[2], Modamio, S.[2], Diaz, F.[2], Dias, P.[3], Martos-Moreno, G.A.[4], Fano, V.[5], Bezuidenhout, H.[6], Parrón, M.[2], Santos, F.[2], Heath, K.E.[2].

[1] Hospital Infanta Leonor, Madrid. [2] Hospital Universitario La Paz, Madrid. [3] Portugal, C. Hospitalar Santa Maria, Lisboa, Lisboa. [4] Hospital del Niño Jesús, Madrid. [5] Argentina, Hospital Garrahan, Buenos Aires. [6] Sudáfrica, University of Stellenbosch, Stellenbosch.

Introducción
Las displasias espondilometafisarias (SMD) son un grupo infrecuente y heterogéneo de displasias esqueléticas (DE) caracterizadas por talla baja, irregularidades en la placa de crecimiento y anomalías vertebrales. Aquellas clasificadas como SMD tipo Sutcliffe o tipo "corner fracture" (SMDCF; MIM 184255) presentan de forma característica lesiones metafisarias denominadas "clásicas" que se asemejan a fracturas y que tienden a desaparecer con la maduración esquelética. En los últimos años se describen variantes en heterocigosis en el gen FN1, que codifica Fibronectina 1, en estos pacientes.

Objetivos
Describir las características clínicas, radiológicas y moleculares de cuatro pacientes afectos de SMD tipo "corner fracture".

Material y métodos
Se revisaron las historias clínicas y los estudios radiológicos de cuatro pacientes con sospecha de SMD en los que tras realizar un panel de secuenciación masiva de genes implicados en DE (SKELETALSEQ V8-10) se encontraron variantes patogenéticas en FN1. Las variantes fueron confirmadas por secuenciación Sanger. Se realizaron estudios familiares en los casos disponibles.

Resultados
Se han encontrado 4 pacientes con SMD tipo "corner fracture" (2 varones, 2 mujeres) de origen geográfico diverso y edades comprendidas entre 3 y 15 años. Los rasgos antropométricos más destacados son: talla baja moderada-severa, macrocefalia y tronco corto. En cuanto al fenotipo esquelético encontramos ensanchamiento e irregularidad metafisaria con lesiones tipo "corner fracture" y platispondilia de gravedad variable. Los dos pacientes de mayor edad han precisado respectivamente cirugía de escoliosis y cirugía valguizante de rodillas. Las variantes encontradas son variantes tipo missense, tres de ellas clasificadas como patogénicas y una probablemente patogénica. Todas ellas afectan residuos cysteinas y se encuentran en el dominio I del gen FN1. Una de ellas ha sido descrita en la literatura; las otras tres no han sido reportadas, pero afectan los mismos cysteinas que otras ya descritas.

Conclusiones
La SMD tipo "corner fracture" por mutaciones en heterocigosis en FN1 es el subtipo de displasia espondilometafisaria más frecuentemente encontrado en nuestra serie. De los pacientes analizados hasta la fecha encontramos cuatro pacientes con mutaciones en heterocigosis en FN1 y únicamente un paciente con odontocondrodisplasia (TRIP11 - AR) y otro con espondiloencondrodisplasia (ACP5 - AR). La presencia de lesiones tipo "corner fracture" en pacientes con displasias espondilometafisarias permite realizar un diagnóstico molecular dirigido. Los hallazgos clínicos, radiológicos y moleculares de nuestra serie se solapan con los descritos hasta ahora en la literatura. El diagnóstico precoz de esta entidad permite realizar un seguimiento adecuado, así como el consejo genético.

SP2/d2d3-112 *Displasias óseas*
DISPLASIA FIBROSA ESFENOIDAL: ENTIDAD RARA Y DE CURSO AGRESIVO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Mora Palma, C.[1], Itza Martín, N.[1], Barreda Bonis, A.C.[1], Ros Pérez, P.[2], Carceller Benito, F.[3], González Casado, I.[1].

[1] Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid., Madrid. [2] Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda, Majadahonda. [3] Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid., Madrid.

Introducción
La displasia fibrosa es una enfermedad rara (prevalencia inferior a 1/2000) en la que el tejido óseo normal es reemplazado por tejido fibroso con osteogénesis inmadura. Se debe a una mutación somática en el gen GNAS. Puede ser monostótica o poliostótica, pudiéndose asociar con máculas café con leche y/o alteraciones endocrinas en el síndrome de McCune-Albright. El diagnóstico es clínico y radiológico, siendo necesario el estudio anatomopatológico y el genético-molecular de la lesión para su diagnóstico diferencial (principalmente en los casos monostóticos sin otra afectación). Debido a su localización, puede cursar con complicaciones locales como son la afectación hipofisaria o de la agudeza visual, entre otras. El tratamiento médico se basa en fármacos antirresorción ósea como los bisfosfonatos. La descompresión quirúrgica puede llevarse a cabo en el caso de afectación oftalmológica.

Descripción del Caso/Evolución
Se presentan dos casos de displasia fibrosa esfenoidal seguidos en un hospital de tercer nivel en los últimos 4 años. El primer caso se trata de una niña de 9 años diagnosticada a los 2.5 años de panhipopituitarismo (déficit de ACTH, TSH y GH). Tras el inicio del tratamiento con rGH refiere pérdida de la agudeza visual derecha, identificándose entonces en la RM craneal una lesión compatible con displasia fibrosa esfenoidal con comportamiento expansivo intracraneal englobando canales ópticos y silla turca. Se lleva a cabo la toma de biopsia endoscópica endonasal (proliferación fibro-ósea benigna sugestiva de displasia fibrosa) y a los 8 meses descompresión quirúrgica por empeoramiento de la clínica oftalmológica. Recibe tratamiento con Pamidronato (9 ciclos), pese a ello presenta una evolución tórpida con aumento del tamaño de la lesión y pérdida casi total de la visión bilateral. Se observa que dicho crecimiento se acentúa con el tratamiento con rGH, indicado por talla baja severa, incluso a dosis mínimas (0.18 mg/Kg/día). Pendiente de genética de GNAs. El segundo caso es una niña de 2 años de edad. A los 7 meses de edad fue valorada por oftalmología por ptosis palpebral leve y desviación del ojo izquierdo intermitente, diagnosticándose de atrofia del nervio óptico izquierdo. Ante la sospecha de patología compresiva, se solicitó RM craneal con hallazgo de displasia fibrosa de base de cráneo con afectación del esfenoides ipsilateral. Se realiza estudio analítico hormonal (sin alteraciones) y se lleva a cabo la toma de biopsia mediante cirugía endoscópica transesfenoidal. El estudio anatomopatológico resulta inconcluyente por falta de muestra y el estudio genético (gen GNAs) está pendiente. Se llevan a cabo controles de RM craneal cada 6 meses sin observar, hasta la actualidad, un aumento del tamaño de la lesión ni un empeoramiento de la agudeza visual en las revisiones oftalmológicas, los ejes hormonales se mantienen conservados. Ninguno de los casos presenta manchas cafés con leche ni otras patologías asociadas.

Conclusiones
Los casos de displasia esfenoidal monostótica en la edad pediátrica son muy esporádicos pues es una enfermedad poco prevalente en la que la edad más habitual al diagnóstico son los 20-30 años. Además, la afectación craneofacial se encuentra únicamente en el 27% de las formas monostóticas (frente al 50% de las formas poliostóticas) siendo el etmoides el hueso más afectado (71%) seguido por el esfenoides (43%). Las lesiones suelen presentar un crecimiento lento e indoloro aunque en algunos casos raros antes de la pubertad pueden tener un crecimiento rápido, causando complicaciones locales como ocurre en nuestro primer caso. En cuanto a su manejo, en ausencia de respuesta a los bifosfonatos pueden considerarse tratamientos experimentales como el Tocilizumab (anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de IL-6) y el Denosumab (anticuerpo monoclonal dirigido a RANKL) aunque son necesarios estudios que demuestren su eficacia y seguridad, principalmente en niños.

SP2/d2d3-113 *Displasias óseas*
MIELOPATÍA COMPRESIVA EN PACIENTE CON ACONDROPLASIA

Cuenca Alcaraz, M.D.[1], González Oliva, E.[1], Aleixandre Blanquer, F.[1].

[1] Hospital General de Elda, Elda.

Introducción
La acondroplasia es la forma más frecuente de enanismo. Su incidencia se estima entre 1/15.000 y 1/40.000 nacidos vivos. Su herencia es autosómica dominante con penetrancia completa, debido a mutaciones en el gen FGFR3 localizado en el cromosoma 4p16.3. Las mutaciones que provocan el cambio de aminoácido Gly380Arg son responsables de más del 95% de los casos. Clínicamente presenta talla baja disarmónica, macrocefalia, y deformaciones esqueléticas. Presentamos el caso de una acondroplasia congénita con antecedentes familiares y malformaciones ortopédicas

Descripción del caso
Neonata que a las 24SG se detecta intraútero displasia ósea femoral sugestiva de acondroplasia. Madre con acondroplasia congénita (no aporta estudio genético). Cirugía de elongación de fémures. Talla 133 cm. Cesárea programada a término. Peso: 3160 gr (p43). Longitud: 47 cm (p6). PC: 37 cm (p96). Fenotipo acondroplásico con aspecto tosco y frente abombada. Narinas antevertidas. Rizomielia con segmentos proximales de MMSS y MMII cortos. Manos con dedos cortos y gruesos en tridente. Esqueleto torácico normal. Abdomen globuloso. Perinatal sin incidencias. Cribado neonatal y otoemisioness normales. Se solicita estudio genético que confirma el diagnóstico, presentando en heterocigosis mutación c.1138G>A que conduce al cambio de aminoácido p. Gly380Arg en el gen FGFR3. A los 3 meses presenta tortícolis derecha con plagiocefalia occipital y escoliosis dorsolumbar izquierda precisando arnés de Kallabis. Presenta caída progresiva de percentil de peso y longitud, aumento progresivo del PC, hiperreflexia de extremidades superiores y paresia de extremidad superior izquierda. Se solicita RMN craneal y cérvico-occipital donde se objetiva estenosis del canal vertebral en la unión occipitocervical con signos de mielopatía compresiva establecida a este nivel por la impronta de los cóndilos occipitales sobre el cordón medular proximal. A los 11 meses presenta peso: 6.97 kg (-2.52 DE). Longitud: 62.5 cm (-4.7 DE). P. cefálico: 47 cm (p88, 1.2 DE). Pendiente de resultados de serie ósea y de intervención por neurocirugía

Conclusiones
Los pacientes con acondroplasia tienen mayor morbimortalidad en los primeros años de vida. Una de las complicaciones más habituales es la compresión medular a cualquier nivel, siendo más frecuente en la unión cráneo cervical. Las manifestaciones iniciales pueden ser sutiles, siendo más frecuente las apneas, tetraparesia, hidrocefalia obstructiva y muerte súbita. En nuestra paciente la hiperreflexia de mmss y paresia de msi, determinó la necesidad de realizar una RNM para evaluar la unión cráneo-cervical. En pacientes acondroplásicos, la medición de la estrechez del foramen magno con TAC cráneo-cervical evidencia un aumento del crecimiento del foramen hasta el año, independientemente de la presencia o ausencia de signos clínicos de compromiso neurológico. La decisión quirúrgica de descompresión depende de la clínica y de neuroimágenes de estenosis foraminal con o sin manifestaciones. Otros grupos incluyen la evidencia de mielopatía por RNM, proponiendo que este grupo, aún en ausencia de manifestaciones, sería el más beneficiado de una descompresión foraminal, pero esto es aún controversia. La edad promedio de presentación de las manifestaciones y de la realización de la descompresión varía, entre los 2 meses y 15 años. El pronóstico de los pacientes sometidos a descompresión quirúrgica es favorable en todos los casos con remisión de las manifestaciones, alcanzando en encuestas de calidad de vida valores similares losquee no requirieron cirugía en la primera infancia El seguimiento debe ser multidisciplinar. Debemos insistir en la medición del perímetro cefálico con comparación con curvas adecuadas y examen físico con énfasis en síntomas de hidrocefalia, compresión bulbomedular y de otros segmentos. Como estudio de neuroimágenes, no sólo la RNM como marcador de mielopatía, sino también el TAC precoz para determinar longitud foraminal y pesquisar anticipadamente los grupos de riesgo de compresión medular.

SP2/d2d3-114 *Displasias óseas*
NO TODO PEG, ES SOLO UN PEG

Portillo Nájera, N.[1], Rodriguez Ortiz, A.[2], Llano Rivas, I.[3], Sentchordi Montané, L.[4].

[1] Hospital Alto Deba; Instituto de investigación Sanitaria Biocruces., Arrasate/ Mondragón. [2] Hospital Alto Deba, Arrasate/ Mondragón. [3] Hospital Universitario de Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces., Barakaldo. [4] Instituto de Genética médica y molecular (INGEMM), idiPAZ, Hospital Universitario La Paz; Unidad Multidisciplinaria de Displasias Esqueléticas (UMDE). , Madrid.

Introducción
Es por todos conocido el concepto de niño pequeño para edad gestacional (PEG), pero debemos de tener en cuenta que no todo PEG, es sólo un PEG. No debemos olvidar hacer un diagnósticos diferencial porque encontrar una etiología que justifique su situación clínica puede permitirnos optimizar su tratamiento y de forma secundaria, su calidad de vida.

Descripción del Caso
Varón de 5 años de vida, valorado por talla baja desde el nacimiento. Aspecto sutilmente displásico que impresiona de acortamiento de extremidades de tipo rizomélico. -Antecedentes Personales destacables: Embarazo y parto normales (40+0 semanas de gestación). Peso: 2920 gr (p12, -1.2 DE). Longitud: 46 cm (p<1, -2.64 DE). Antropometría previa: desde los 6 meses de vida longitud siempre baja (< p3) con velocidad de crecimiento (VC) adecuada. Evolución ponderal adecuada (Peso p3). -Antecedentes familiares destacables: Madre afecta de talla baja, 144 cm (- 3.2DE). Fenotipo: acortamiento de extremidades de tipo rizomelico, más evidente en superiores. Manos pequeñas. Hiperlordosis lumbar discreta. Talla bajas en rama materna. Padre sano. -Exploración física y datos antropométricos a los 5 años de vida: Peso: 15.1 kg (p3-10,). Talla: 98.5 cm (p<1, -3.5 DE). IMC 15.5 (p25-50); V.C: 5 cm/año: (< p25). No lesiones cutáneas. Cuello sin bocio, no corto. ACP normal. No soplos cardiacos. Tórax estrecho, discreta hiperlordosis lumbar, acortamiento de segmento rizomelico en las 4 extremidades, no deformidad de Madelung, no signo del tridente. Exploración neurológica normal. -Pruebas complementarias realizadas: -Analítica general: Hematimetría, glucosa, iones, IgA, función hepática y renal: normales. Función tiroidea normal. Ac. Antitransglutaminasa: negativos. IGF-1 74 ng/ml, IGF-BP3 3.2 ng/ml. -Test de estimulación de GH con Clonidina: Normal. (Pico de hGH 11.90 ng/mL) -Estudio molecular mediante secuenciación y MLPA del gen SHOX: No se identifican ninguna variante patogénica. -Edad ósea: retrasada en más de 2 años respecto a la edad cronológica (mantenida). -Serie ósea displásica: No alteraciones en metafisis o incurvamiento de humeros y/o fémures; cuerpos vertebrales sin alteraciones, no deformidad de Madelung. - Estudio de secuenciación NGS de genes y regiones asociadas a displasias esqueléticas (INGEMM, Madrid): Gen IHH: c. 887_890del (p.Ser296Thrfs*68) en heterocigosis. La madre del paciente es portadora igualmente de dicha variante.

Evolución
Con el diagnostico establecido de talla baja patológica y braquidactilia secundaria a alteración del gen IHH, y la reciente pero escasa información científica que apoya una mejoría del crecimiento en estos pacientes con tratamiento de rGH (Anexo 1), se solicita terapia al comité. Se autoriza dicho tratamiento bajo indicación excepcional durante un periodo de 1 año y valorar respuesta. Se inicia

tratamiento con rGH a los 7 años 3 meses a dosis de 0.035 mg/kg/dia y no ha tenido ningún efectos adversos. Evolución clínica: A los 8 años 2 meses, presenta los siguientes datos antropométricos: Peso: 21.4 kg (p9, -1.37 DS), Talla: 114.5 cm (< p1, -2.96 DS), VC 7.5 cm/11 meses (8.2 cm/año, +3.5 DS). Mejoría de talla de + 0,54 DS. Edad ósea con retraso mantenido estable.

Conclusiones
Ante este caso clínico y la nueva evidencia científica, ha de considerarse diagnósticos clínicos diferenciales. Dentro del amplio diagnostico de las displasias óseas, existen en la actualidad y con la ayuda de las nuevas tecnologías moleculares, nuevos diagnósticos diferenciales para una talla baja o niño PEG. Valorar cada caso PEG, con una visión diferente y ampliar el diagnostico diferencial. No todo niño PEG, es solo un PEG. En este caso clínico, a pesar del escaso tiempo de tratamiento, la respuesta hasta la fecha es beneficiosa, pendiente de ver resultado a talla final.

SP2/d2d3-115 *Displasias óseas*
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, ALGO MÁS QUE UNA MUTACIÓN EN LOS GENES CODIFICANTES DEL COLÁGENO TIPO 1

Grau Bolado, G.[(1)], Martínez Martínez, A.[(2)], Vela Desojo, A.[(3)], Sarasua Miranda, A.[(4)], Rodríguez Estévez, A.[(1)], Rica Echebarria, I.[(3)].

[(1)] Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. [(2)] Hospital Universitario Basurto, Bilbao. [(3)] Hospital Universitario Cruces.ciberer, Barakaldo. [(4)] Hospital Universitario Araba, Vitoria.

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias con un trastorno en la formación y/o el procesamiento del colágeno tipo 1. En el 90% existe una transmisión dominante de cambios en los genes codificantes de COL1A1/A2.

Objetivo
Describir la variabilidad clínica en familiares con diagnóstico de OI en la infancia. Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de familiares con OI controlados en la sección de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario desde el 2000. Se recogieron datos clínicos, analíticos, moleculares y DMO (Z-score lumbar) al diagnóstico, actuales y/o al alta. Hemos incluido 9 pacientes integrantes de cinco familias. Resultados: Todos los casos son portadores de cambios en heterocigosis a priori determinantes de formas leves-moderadas de OI (tipos I ó IV).

Familia 1
Dos primos afectos. Mutación familiar conocida en COL1A1 [c1081 C>T (p.Arg361Stp)]: Paciente 1A (♂ 22 años): Fracturas y deformidades en etapa neonatal, longitud -1,5 SDS y DMO basal -3,8. Indicación de bifosfonatos a los 9 meses de vida. Al alta DMO -0,5 SDS y talla -1,6 SDS. Paciente 1B (♂ 10 años): En etapa de lactante longitud -3,3 SDS, dos fracturas y DMO -4,8 SDS. Indicación de pamidronato intravenoso a los 22 meses de vida. En la actualidad tratamiento con zoledrónico intravenoso, prepuberal con talla -1,5 SDS y Z-score lumbar -1,8 SDS.

Familia 2
Dos hermanas con madre diagnosticada de osteoporosis en la edad adulta y mutación familiar conocida [c.1354-12 G>A] en intrón 20 de COL1A1: Paciente 2A (♀ 11 años): Asintomática, DMO -0,6 SDS y talla 0,3 SDS. No indicación de BPIV. Suplementos de calcio y vitamina D. Paciente 2B (♀ 8 años): Múltiples fracturas en etapa escolar, DMO 0,4 g/cm2 y talla 0,7 SDS. Inicio de tratamiento con zoledrónico a los 6 años con buena evolución.

Familia 3
Dos hermanos (por parte de madre) portadores de mutación familiar no conocida en COL1A1 [c.2666_2667del]: Paciente 3A (♂ 17 años): Caso índice. Controlado en consultas de endocrinología infantil por talla baja (-2,7 SDS) con diagnóstico de OI a los 9 años tras fracturas de repetición con historia familiar sugestiva (escleras azules) y DMO -2,6 SDS. Inicialmente tratado con alendronato oral y posteriormente con zoledrónico intravenoso. Al alta talla -1,8 SDS y DMO -1,7 SDS con reducción clara en el ratio de fracturas año. Paciente 3B (♂ 10 años): Diagnóstico molecular a los 2 años y fracturas de repetición (ratio fracturas/año: 1,2) en etapa preescolar. Talla normal. Indicación de BPIV a los 3 años con reducción ratio fracturas/año a 0,2.

Familia 4
Dos hermanos recién llegados de Colombia. Padre y múltiples familiares afectos. Mutación en COL1A2 [c.1009 G>C (pGly337Ser)]: Paciente 4A (♂ 14 años): Caso índice. Múltiples fracturas a pesar de DMO normal (Z-score -1,4). Inicio de zoledrónico intravenoso a los 13 años sin nuevas fracturas. Paciente 4B (♀ 13 años): Asintomática, DMO -2,4 SDS y talla -2,5 SDS. No indicación de BPIV. Suplementos de calcio y vitamina D.

Familia 5
Niña de 9 años con mutación en COL1A1 [c.2597 G>C (pGly866Ala)]. Antecedente de padre afecto de OI severa. Al nacimiento deformidades y acortamiento de extremidades inferiores (longitud -3,5 SDS). Múltiples fracturas en etapa de lactante con indicación de pamidronato intravenoso a los 10 meses de vida. En la actualidad tratamiento con zoledrónico intravenoso, práctica de patinaje artístico y DMO normal.

Comentarios
La expresividad variable de la OI debe determinar una intervención terapéutica individualizada y fundamentada en la clínica. La heterogenicidad fenotípica de la OI ante un mismo genotipo plantea la posibilidad de un patrón de herencia poligénica. Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular facilitaran nuestro conocimiento en este sentido.

SP2/d2d3-116 *Displasias óseas*
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTAS LEVES-MODERADAS DIAGNOSTICADAS EN LA INFANCIA CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS

Grau Bolado, G.[1], Vela Desojo, A.[2], Sarasua Miranda, A.[3], Artola Aizalde, E.[4], Rodríguez Estévez, A.[1], Rica Echebarria, I.[2].

[1] Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. [2] Hospital Universitario Cruces.ciberer, Barakaldo. [3] Hospital Universitario Araba, Vitoria. [4] Hospital Universitario Donostia, Donosti.

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias con un trastorno en la formación y/o procesamiento del colágeno tipo 1. La clasificación clásica establece cuatro tipos en función de la clínica y evolución (Silence, 1979). La terapia con bifosfonatos (BP) beneficia a los pacientes con las formas severas pero su indicación es discutida en las formas leves-moderadas.

Objetivo
Describir las características clínicas de las OI leves-moderadas diagnosticadas en la infancia. Valorar el efecto de los BP intravenosos (BPIV) en pacientes pediátricos con OI leves-moderadas.

Pacientes y métodos
Estudio retrospectivo de pacientes con OI leves-moderadas controlados en la sección de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario desde el año 2000). Se recogieron estudios moleculares, antecedentes personales y familiares, datos clínicos (talla-SDS y estadío puberal), analíticos (bioquímica, HRF, Ca++, telopéptido terminal, PTH, osteocalcina y vit.D) y densitométricos (DMO: Z-score en columna lumbar) al diagnóstico, actuales y/o al alta. Se estudiaron de forma independiente los pacientes tratados con BPIV y los no tratados. En el grupo tratado se consideraron posibles diferencias en función de la edad de inicio del tratamiento: escolares o preescolares (≤ 3 años). Análisis estadístico con programa SPSS V 23 (Test U-Mann-Whitney para variables cuantitativas y Chi-Cuadrado para cualitativas)

Resultados
21 pacientes con edad actual (mediana) de 11 años [rango: 2-27]. 57% varones. Sus características clínicas fueron: No tratados (n=8): 62,5% mujeres. OI familiar 37.5%. Escleras azules (EA) 100% y dentinogénesis imperfecta (DI) 25%. Al diagnóstico (media ± SDS): edad 5.5 ± 6.1 años, talla -1.5 ± 1.0, ratio fracturas/año 0.6 ± 0.7 y DMO -1.7 ± 1.4 Tratados (n=13): 69,2% varones. OI familiar 61.5%. Deformidades 23% (15% cirugía correctora), EA 84%, DI 31 % y afectación ORL 15%. Al diagnóstico (media ± SDS): edad 3.4 ± 3.9 años, talla -1.6 ± 1.1, ratio fracturas/año 1.0 ± 0.9 y DMO -2.7 ± 1.1 Al inicio del tratamiento con BPIV no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre preescolares y escolares. Con el uso de BPIV sólo se encontró una mejoría evolutiva estadísticamente significativa en el grupo tratado desde la etapa preescolar. En la siguiente tabla se expresan las medias y desviaciones estándar de las variables estudiadas:

	Preescolares (n=6)		Escolares (n=7)	
	PreBPIV	*PostBPIV**	*Pre-BPIV*	*Post-BPIV**
Ratio fracturas/año	1.7 ± 1.0	0.3 ± 0.2[1]	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.4
SDS-Talla	-1.6 ± 0.9	-1.0 ± 1.0	-1.7 ± 1.3	-1.5 ± 1.3
Z-score DMO	-2.6 ± 1.0	-0.1 ± 0.8[2]	-2.7 ± 1.3	-1.4 ± 0.5

[1]p:0.002 (U de Mann-Whitney); 2 p:0.029 (U de Mann-Whitney)
* Datos actuales o al alta

Comentarios
La OI es una enfermedad heterogénea con una repercusión variable. Clínicamente el ratio fracturas/año y la DMO fueron determinantes en la indicación de tratamiento. En nuestra serie los BPIV aumentan la mineralización ósea siendo este incremento más claro en los tratados antes de los 3 años.

SP2/d2d3-117 *Displasias óseas*
OSTEOPETROSIS INFANTIL MALIGNA: DEBUT NEUROLÓGICO DE UNA DISPLASIA ÓSEA

Díaz Perez, D.[1], Armero Bujaldon, C.[1], Moratalla Jareño, E.[1], Navarro Noguera, S.[1], Castro Corral, L.[2], Caimari Jaume, M.[1].

[1] Hospital UNIVERSITARIO SON ESPASES, Palma de Mallorca. [2] Hospital comarcal de Inca, Inca.

Introducción
La osteopetrosis maligna infantil es una displasia ósea. Se caracteriza por un aumento progresivo de la densidad ósea debido a una disminución en la función resortiva de los osteoclastos. Se transmite por herencia autosómica recesiva, con una incidencia de 1:200.000 recién nacidos. La clínica suele presentarse en los primeros meses de vida, con alteraciones oftalmológicas y neurológicas por compresión nerviosa intracraneal, hepatoesplenomegalia por hematopoyesis extramedular. A

nivel endocrinológico encontramos alteración del metabolismo fosfocálcico (hipocalcemia, hipofosforemia, alteraciones de la densidad ósea). El tratamiento de elección consiste en el transplante de células madre hematopoyéticas con una supervivencia a los 5 años del 45-75% postrasplante.

Descripción del caso
Paciente de 3 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés que ingresa para estudio por neuropediatria por 2 episodios de parálisis facial periférica y aumento del perímetro craneal (p87, 1.15 DE; al nacimiento p31, -0.51 DE). A la exploración física destaca una trigonocefalia con frente prominente, fontanela anterior amplia y llena, exoftalmos leve con oftalmoplejia (limitación de la supraversión de la mirada) y nistagmo horizontal intermitente. Se realiza ecografía transfontanelar y fondo de ojo que descartan signos de hipertensión intracraneal. A nivel analítico presenta anemia y plaquetopenia leves, asociando niveles elevados de fosfatasa alcalina 1.177 U/L (134-518 U/L), con niveles bajos de fosfato 1,6 mg/dL (4.8-8.4 mg), PTH 6 pg/mL (15-65 pg/mL), vitamina D-25OH 21 ng/mL y vitamina D 1,25 OH 403,5 pg/mL (19.9-79.3). Manteniendo niveles de calcio sérico e iónico en límites normales con un producto Ca/P disminuido: 14.9 mg2/dL2 (30-60 mg^2/dL^2). Se realizó serie ósea y TAC craneal mostrando hallazgos compatibles con osteopetrosis: importante aumento de la densidad de los huesos del esqueleto axial y perpendicular, con vertebras en sándwich con obliteración de la cavidad medular y pérdida de la diferenciación cortico-medular. La paciente también presentaba signos radiológicos de raquitismo, conocido como "osteopetrorickets": marcada alteración generalizada de las metáfisis y los centros de osificación, ensanchados, desflecados y radiolúcidos. Las pruebas de imagen compatibles con displasia ósea junto a la clínica de presentación precoz sugieren osteopetrosis autosómica recesiva. El estudio genético posterior (NGS) confirma dos variantes patogénicas en heterozigosis (c.2236+1G>A variante de "splicing" y c.1114C>T codón de parada) en el gen TCIRG1 implicado en osteopetrosis infantil autosómica recesiva tipo 1. Se inició tratamiento con vitamina D (colecalciferol) 600UI alcanzando niveles objetivos de 30 ng/mL, con recuperación espontanea del fósforo 2.2 mg/dL, descenso de la FA 759 U/L y normalización de la PTH 19 pg/mL. Actualmente se encuentra en hospital de referencia para realizar trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Conclusiones
La "osteopetrorickets" no es infrecuente en pacientes con mutación en TCIRG1, ya que regula la expresión de una bomba de protones (V-ATPasa) implicada en la resorción ósea de los osteoclastos y en la absorción del calcio intestinal. En nuestro caso la principal alteración del metabolismo fosfocálcico era la hipofosforemia, debido a la falta de resorción ósea, conllevando un aumento de calcitriol y PTH normal e incluso disminuida, a diferencia del raquitismo por déficit de vitamina D, tal y como se describe en otras series de casos. Así mismo, un producto Ca/P inferior a 30 se ha relacionado con incapacidad para mineralizar la matriz ósea de forma adecuada provocando raquitismo. Las guías actuales recomiendan mantener niveles de vitamina D 25-OH >30 ng/mL y un producto Ca/P >40 mg2/dL2, asociando calcio y calcitriol en hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario. El trasplante de células madre hematopoyéticas constituye un tratamiento válido para aliviar muchos de los síntomas de la enfermedad, por lo que su realización precoz es importante para mejorar el pronóstico. Su éxito precisa, en parte, haber tratado correctamente el raquitismo asociado.

SP2/d2d3-118 *Displasias óseas*
PULGARES TRIFALÁNGICOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Molina Suárez, R.[(1)], Gómez Díaz, D.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción
La presencia de pulgares trifalángicos puede presentarse de forma aislada unilateral o en ambas manos o asociarse a polidactilia, clinodactilia o hipoplasia de falanges. En ocasiones puede formar parte de síndromes por lo que es necesario analizar si existen otras anomalías congénitas.

Descripción del caso
Mujer de 14 años y 7 meses remitida por amenorrea. Antecedentes personales: Presenta pulgares trifalángicos en ambas manos con clinodactilia en seguimiento por Rehabilitación y Traumatología. Se realizó cirugía de clinodactilia en 2016. Válvula aórtica bicúspide. Anemia hemolítica crónica y déficit de factor VII en seguimiento por Hematología. Sin otros antecedentes de interés. Antecedentes familiares: - Madre: menarquia a los 14,6 años. Epistaxis frecuentes. - Padre fallecido sin conocer la etiología. Clinodactilia y posible pulgar trifalángico. - Abuela paterna clinodactilia, sin poder precisar si presentaba pulgar trifalángico. - Tío paterno cardiopatía, clinodactilia, alteración de la coagulación y posible pulgar trifalángico. - 2 tías paternas sin anomalías en pulgares, una de ellas con trastorno de la coagulación. Exploración física: antropometría normal. Fenotipo peculiar con frente algo ancha, cúbito valgo y clinodactilia bilateral. Desarrollo mamario en estadío Tanner 2, vello púbico estadío Tanner 2-3, sin otros hallazgos. Pruebas complementarias: - Cariotipo 46 XX normal. - Analítica: LH 3,22 mUI/

ml, FSH 4,95 mUI/ml, 17 beta estradiol 40,9 pg/ml. Testosternoa libre y prolactina normales. Bioquímica normal. Hormonas tiroestimulante y T4 libre normal. 17 hidroxiprogesterona 0,91 ng/ml. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos. - Radiografía de mano izquierda anteroposterior: edad ósea 13,00 años. - Ecografía pélvica normal. Con relación cuerpo/cuello uterino 2:1. - Mapa óseo normal a excepción de pulgares trifalángicos. - Estudio molecular: Variantes descritas como de significado incierto: * c.7374C>G;p.Phe2458Leu, exón 51gen PIEZO1, estado heterocigoto. * c.2815C>A;p.Leu939Met, exón 21 gen PIEZO1, estado heterocigoto. * c.4071C>G;p.Ile1357Met, exón 29 gen PIEZO1, estado heterocigoto. * Posible estado portador: c.125T>C;p.Ile42Thr en exón 1 gen GPX1 en estado heterocigoto. - CGH array sin alteraciones. Presenta menarquia a la edad de 15 años y un mes. Refiere episodio de hematemesis autolimitada sin repercusión clínica. Sin otras incidencias durante el seguimiento.

Conclusiones

- En pacientes con pulgares trifalángicos se debe buscar otras asociaciones como cardiopatías, malformaciones de la zona urogenital, hipoacusia, polidactilia, hipoplasia radial, anemia de Fanconi, etc. - En algunas familias se ha descrito mutaciones en ZRS y GLI3, aunque pueden presentar amplio rango fenotípico a pesar de compartir la misma mutación. - El objetivo del tratamiento es reconstruir o corregir las anomalías anatómicas para obtener una adecuada funcionalidad y estética.

SP2/d2d3-119 *Displasias óseas*

SINDROME DE DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN

Marbán Calzón, M.[1], Belmonte Pintre, Z.[1], González Jimeno, A.[1], Jiménez-Castellanos Holgado, L.[1], Resa Serrano, E.[1], García Carreras, J.[1].

[1] Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción

Las displasias óseas son anomalías del cartílago/hueso en crecimiento de origen genético y herencia y gravedad variables. El fenotipo es evolutivo con talla baja disarmónica en muchos casos. El síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen asocia una displasia espondiloepimetafisiaria severa con retraso mental variable. Se trata de un trastorno muy poco frecuente, de herencia autosómico recesiva y producida por mutaciones en el gen DYM, que codifica para la proteina dymeclina. Presentamos un caso de diagnóstico en el segundo año de vida.

Descripción del Caso / Evolución

Paciente remitido a consulta de Endocrinología infantil a los 19 meses por fallo de medro. Hipocrecimiento progresivo desde el nacimiento y estancamiento ponderal en el último trimestre. No patología crónica salvo bronquitis de repetición Segundo hijo de padres jóvenes, españoles, sanos, no consanguíneos. Hermana de 5 años sana. Tío materno síndrome polimalformativo con retraso mental y epilepsia. Tallas familiares normales. Talla diana 175,75 cm Embarazo espontáneo, gemelar, bicorial-biamniótico, con pérdida del otro feto. Ecografías prenatales normales. Cesárea a las 39+2 semanas. Antropometría neonatal: Peso 3130g (p31). Longitud 47 cm (p4). PC 34,5 cm (p46). Periodo neonatal normal. Retraso madurativo con marcha autónoma a los 17 meses y retraso del lenguaje (Atención temprana). Ingreso por bronquiolitis a los 5 meses. Asma del lactante y sensibilización subclínica al huevo. Exploración física: Peso: 8.06 kg (p< 1, -3.03 DE). Talla: 72.5 cm (p< 1, -3.72 DE). P. cefálico: 45 cm (p< 1, -2.83 DE). cociente SS/SI: 1.3. Braza: 74 cm. Bien nutrido. Hipocrecimiento severo con fenotipo peculiar. Implantación baja de cuero cabelludo. Nariz bulbosa. Orejas grandes, despegadas, de implantación límite. Filtrum amplio. Retrognatia. Cuello corto. Manos y pies toscos. Uvula bífida. Pectus carinatum. No hernias ni visceromegalias. Testes en bolsas 1 cc. Pene normal. Discreta limitación rotación interna de caderas. Exploración neurológica: inquietud motora continua, balbuceo, marcha en rotación externa. No escoliosis ni cifosis. La analítica básica y hormonal es normal. Se realiza serie ósea completa que muestra signos de displasia espondiloepimetafisaria con severa platispondilia, iliacos de morfología cuadrada y techo acetabular aplanado. De cara a descartar mucopolisacaridosis se solicitan GAGs en orina y niveles de Galactosa 6-sulfato sulfatasa con resultado normal. Ecografías abdominal y cardiaca y valoraciones oftalmológica y ORL (PEATc) normales. RMN cerebral: Atrofia cortical, probable hipoplasia de cuerpo calloso y ventriculomegalia leve. RMN de columna: Probable hipoplasia/agenesia de odontoides, cuerpos vertebrales con pérdida de altura y acuñamientos centrales en mariposa. Cariotipo y deleciones subteloméricas normales. Con el diagnóstico de displasia ósea espondiliepimetafisaria se solicita estudio genético (panel de displasias óseas) encontrándose dos mutaciones patogénicas en el gen DYM (NM_017653.4) en heterozigosis compuesta, heredadas cada una de una padre. El paciente tiene actualmente 3,5 años. Hipocrecimiento progresivo con talla actual en -4 DE y rasgos fenotípicos mas marcados. Ausencia de lenguaje expresivo pero está escolarizado y se relaciona bien. Previo a inicio de escolarización se realizó TAC de unión cráneo-cervical que muestra un agujero magno irregular de buen calibre, malformación del atlas y axis e inestabilidad atlo-axoidea por lo que realiza seguimiento neuroquirúrgico.

Conclusiones / Recomendaciones
El síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen es una rara osteocondrodisplasia que asocia déficit intelectual de grado variable. El fenotipo es parecido a la enfermedad de Morquio, trastorno que hay que descartar. Existe una variante alélica, el síndrome de Smith-McCort, con fenotipo similar pero sin retraso mental. Se trata de un cuadro que cursa con enanismo severo con grave platispondilia y hallazgos radiológicos muy típicos, algunos, como el festoneado de crestas iliacas, aparecen en edades mas tardías. El tratamiento debe ser multidisciplinar. Los paneles de secuenciación masiva han mejorado mucho el diagnóstico de estos pacientes permitiendo un adecuado consejo genético.

SP2/d2d3-120 *Displasias óseas*
TALLA BAJA Y BRAQUIDACTILIA EN HERMANAS GEMELAS Y ALTERACION EN GEN GDF5

Salamanca Fresno, L.[(1)], Velázquez González, A.[(1)], Modamio, S.[(2)], De La Torre, C.[(3)], Heath, K.E.[(4)], González Casado, I.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario La Paz. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid. [(2)] Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad multidisciplinar displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid. [(3)] Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. [(4)] Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad multidisciplinar displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ y CIBERER, ISCII, Madrid.

Introducción
Las braquidactilias son malformaciones en manos y pies pies que cursan con acortamiento/ausencia de falanges y/o metacarpianos y metatarsianos. Con frecuencia se presentan aisladamente pero pueden formar parte de síndromes malformativos complejos. De acuerdo a la afectación pueden clasificarse en 5 grupos. Pese a su gran diversidad fenotípica, a nivel molecular principalmente se afectan vías aisladas de señalización como Hedgehog, NOTCH, WNT y BMP. GDF5/CDMP-1 es una molécula involucrada en la vía BMP que participa en la morfogénesis esquelética.

Descripción del caso clínico
Lactantes gemelas remitidas desde el Servicio de Neonatología a los 15 meses por talla baja y braquidactilia. Antecedentes personales: Gestación controlada bicorial/biamniótica por FIV (ovodonación); gran prematuridad (EG: 25 + 2 semanas de EG) con peso adecuado para EG (p25). Antecedentes familiares: Padre sano con talla de 176 cm. Ovodonación (datos maternos desconocidos). Antecedentes de talla baja en rama paterna: Abuela: 145 cm; abuelo: 160 cm. Las principales características se recogen en la tabla siguiente:

	Peso 15 meses	Talla 15 meses	Comorbilidad pulmonar	Comorbilidad cardiovascular	Otros
Primera gemela	8,4 Kg (-1,71 DE)	70,5 cm (-2,71 DE)	Displasia broncopulmonar leve	DAP	Escafocefalia (intervenida los 6 meses)
Segunda gemela	10,04 Kg (-0,28 DE)	70,7 cm (-2,63 DE)	Displasia broncopulmonar moderada (oxigenoterapia domiciliaria)	DAP HTP	Hipoacusia bilateral (audífonos)

Ambas hermanas presentan a la exploración braquidactilia con acortamiento más marcado en mano izquierda del 2º y 3er dedo, siendo menos llamativo en la extremidad derecha y sin presentar otras dismorfias de interés. La serie ósea confirma anomalías fundamentalmente en manos: Primera gemela: anomalías principalmente en 2º dedo mano izquierda con falange media hipoplásica y 2 huesos (el proximal puede corresponder a una falange supernumeraria). En ambas manos destaca hipoplasia de las falanges medias del 3º, 4º y 5º dedo. En mano derecha además destaca una anomalía morfológica en la epífisis de la falange proximal del tercer dedo que parece corresponder a una falange accesoria fusionada con la epífisis. Segunda gemela: en mano izquierda muestra hipoplasia de falanges medias del 4º y 5º dedos y una alteración morfológica de falanges proximal y media del 4º y 5º dedos (megaepífisis). En mano derecha destaca hipoplasia de falanges proximal y media del 2º dedo. Hipoplasia de falanges medias del 3er, 4º y 5º dedos con ligera hipoplasia de la falange proximal del 3er y 5º dedo. Otros hallazgos: Cúbitos distales ligeramente acortados en primera gemela. Retraso en la osificación de las epífisis. Metacarpianos cortos a excepción del 2º, de longitud más conservada. En el momento actual tan sólo la primera gemela requiere férula para 2º y 3er dedo. Pruebas complementarias: Estudio basal de talla baja (cariotipo, factores de crecimiento, tiroideas y estudio de enfermedad celíaca) dentro de la normalidad. Se realizó un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SkeletalSeq V9) en ambas hermanas donde se observaron una variante patogénica tipo frameshift en heterozigosis en el gen GDF5: NM_000557.4:c.157dupC;p.(Leu53Profs*41).

Conclusiones
1. La variante encontrada en GDF5 está localizada en el propéptido y podría resultar en “Nonsense mediated decay” o la prematura terminación de la proteína. 2. Dicha variante ha sido descrita en dos pacientes anteriores, uno con braquidactilia tipo C (BDC) y otro en combinación con otra variante en un paciente con condrodisplasia acromesomélica tipo Grebe (AR) que cursa con talla baja, acortamiento de los miembros y braquidactilia. 3. Aunque la variante identificada puede explicar la braquidactilia presente en las dos hermanas, no podemos

determinar si la talla baja observada en las dos pacientes ha sido causada por la variante en GDF5 o por otros posibles factores.

SP2/d2d3-121 *Displasias óseas*

VARIANTE EN HETEROCIGOSIS EN NPR2 COMO CAUSA DE TALLA BAJA DESPROPORCIONADA Y TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Sánchez Conejero, M.[1], González De Buitrago Amigo, J.[1], González García, A.[1], Acosta Hurtado, C.[1], Basso Abad, B.[1], Heath, K.E.[2].

[1] Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. [2] Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital La Paz., Madrid.

Introducción

Las displasias óseas tienen una incidencia de 1/5000 nacidos vivos y constituyen la causa más frecuente de talla baja disarmónica. Su clasificación actual recoge > 450 entidades divididas en grupos en base a criterios clínicos, radiológicos y/o fenotipos moleculares. Se conocen > 400 genes, existiendo una gran heterogeneidad genética. El gen NPR2 codifica para el receptor del péptido natriurético del crecimiento esquelético. Sus mutaciones en homocigosis/heterocigosis son causa de displasia acromesomélica tipo Maroteaux. Sin embargo, en los últimos años1,2, mutaciones en heterocigosis han sido relacionadas con casos de talla baja desproporcionada (TBD) y talla baja idiopática (TBI). Se presentan dos pacientes con talla baja secundaria a variante en heterocigosis en el gen NPR2. Descripción de los casos Presentamos el caso de dos hermanos varones de padres no consaguíneos seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica por talla baja. Como antecedentes familiares destaca una madre con una talla de 150 cm (-2,36DE), proporciones corporales normales y menarquia a los 14 años. El padre con una talla de 170,8 cm (-1,04DE), proporciones esqueléticas no valorables por deformidad de miembros secundaria a accidente y desarrollo puberal tardío.

Caso 1

Derivado a consulta con 4 años. Somatometría neonatal normal. Antecedentes personales sin interés. Estudio analítico basal, función tiroidea, IGF-I e IGFBP3 y despistaje de celiaquía dentro de la normalidad. Evolución de talla entre -2 y -3 DE con edad ósea (EO) inicialmente acorde y progresivamente acelerada (12-18 meses). Progresivo desarrollo de obesidad. Serie a los 13 años sin alteraciones significativas. Estudio molecular gen SHOX/PAR1 normal. Ampliación de estudio de displasias esqueléticas solicitado a raíz de hermano con talla baja disarmónica: variante en heterocigosis en el gen NPR2 clasificada como deletérea por herramientas informáticas de predicción de patogenicidad y previamente reportada asociada a AMDM. Alcanza talla adulta de 151,2 cm (-4.1DE) sin disarmonía corporal.

Caso 2

Hermano menor del caso 1. Derivado a la edad de 4 años. Somatometría neonatal normal. Antecedentes personales sin interés. Estudio analítico basal, función tiroidea, IGF-I e IGFBP3 y despistaje de celiaquía dentro de la normalidad. Evolución de talla entre -2,5 y -3DE y retraso en la EO de 6-12 meses. Progresivo desarrollo de obesidad. A los 7 años y 10 meses, se objetiva hábito musculado, discreta hipertrofia de gastrocnemios y relación talla/talla sentado incrementada. Discreta braquidactilia. Serie ósea sin alteraciones significativas. Estudio molecular gen SHOX/PAR1 normal. Panel de displasias: misma variante en NPR2 detectada en hermano. Actualmente, a los 12 años y 7 meses, presenta una talla de 132,4 cm (-3.11DE) , Tanner II y un pronóstico de talla adulta estimado estimado de 157 cm (-3,2DE).

Conclusiones

El abordaje diagnóstico de la talla baja supone todo un reto. El diagnóstico genérico de displasia ósea puede ser relativamente sencillo ante un paciente con marcada disarmonía corporal. En otros casos la desproporción puede ser poco manifiesta lo que, junto a la variable expresividad clínica, dificulta el diagnóstico etiológico. Las variantes en heterocigosis en NPR2 se asocian tanto a tallas bajas con hallazgos similares a los encontrados en la discondrosteosis de Léri-Weill como a talla baja idiopática. NPR2 es un gen candidato a estudio en pacientes con TBI / TBD sin alteraciones en SHOX.

Bibliografía

Hisado-Oliva A, Garre-Vázquez AI, Santaolalla-Caballero F, et al. Heterozygous NPR2 mutations cause disproportionate short stature, similar to Léri-Weill dyschondrosteosis. J Clin Endocrinol Metab. 2013;36(4):474-481. Vasquez GA, Amano N, Docko AJ, et al. Heterozigous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):1133-1142.

SP2/d2d3-122 *Genética*

BENEFICIOS DE LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CON GH EN EL SÍNDROME DE SCHAAF YANG

Caballero Del Campo, O.[1], Regueras Santos, L.[1], Martínez Badás, J.P.[1], Iglesias Blázquez, C.[1], Oulego Erroz, I.[1], Castañón López, L.[1].

[1] Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Introducción
El síndrome de Schaaf Yang (SSY) es una patología muy poco frecuente y con gran variabilidad de manifestaciones clínicas, con apenas 10 casos comunicados en nuestro país. Es un trastorno genético de herencia autosómico dominante que se expresa a partir de un alelo paterno producido por una mutación puntual del gen MAGEL2 localizado en el brazo largo del cromosoma 15, misma región donde se localiza la alteración genética que produce el síndrome de Prader Willi. Ambos comparten muchas manifestaciones clínicas sobre todo durante la época neonatal como la hipotonía, el hipogonadismo, los problemas en la alimentación, el retraso en el desarrollo, la discapacidad intelectual y las apneas del sueño, pero se diferencian en que la mayor parte de casos de SSY manifiestan contracturas articulares interfalángicas de codos y rodillas y existe un retraso psicomotor más severo, con tendencia al autismo. El diagnóstico se realiza con estudio molecular por secuenciación completa del exoma o del gen MAGEL2. Actualmente el tratamiento se dirige principalmente al control de síntomas. Se ha comprobado que la administración de hormona GH mejora la resistencia y fuerza muscular de estos pacientes, lo que les permitiría una mayor autonomía, siendo este dato clave para mejorar la calidad de vida de estos niños y sus familias.

Desarrollo del Caso
Niño de 2 años, sin antecedentes familiares relevantes, que al nacimiento precisa reanimación con PPI, iniciando distrés respiratorio inmediato. A la exploración se aprecia fenotipo peculiar, con facies dismórfica, hipotonía axial moderada, acortamiento proximal de extremidades con hipertonía, contracturas articulares interfalángicas y de codos y alteraciones a nivel de la esfera neurológica sugestivos de síndrome dismórfogenético. Presenta episodios de apnea grave, bradicardia y dificultad para la alimentación por alteración de la deglución. Remitido a la Unidad de Patología Compleja del Hospital Infantil la Paz. Portador de gastrostomía, traqueostomía con ventilación mecánica domiciliaria. En estudio genético se detecta mutación en heterocigosis c.2108_2109del (p.Ala703Glyfs*9) en gen MAGEL2, diagnosticándose de Síndrome de Schaaf Yang. Seguimiento multidisciplinar en consultas externas del Hospital de León y en la Unidad de Patología compleja del Hospital Infantil La Paz por asociar retraso psicomotor severo, distonía y transtornos en la deglución. Retirada progresiva de soporte respiratorio tras polisomnografía normal, manteniendo cánula de traqueotomía con válvula fonatoria. Presenta estancamiento ponderoestatural grave en el último año. Ante el hipocrecimiento severo secundario al síndrome y pese a la normalidad de los test de estimulación de Hormona del crecimiento, se decide solicitar tratamiento con Hormona del crecimiento al Comité Regional, por los benefícios del tratamiento en estos pacientes. Presentamos la evolución en los primeros meses de tratamiento.

Conclusiones
En la actualidad no existe un tratamiento curativo para el síndrome de Schaaf Yang pero la experiencia en otros países ha demostrado que la administración de hormona del crecimiento tiene grandes beneficios en esta patología, incluso sin presentar déficit de la misma al mejorar la masa muscular y, secundariamente, la capacidad motora y cognitiva de estos pacientes por lo que se está empezando a aceptar y generalizar su uso en este transtorno, a pesar de no cumplir todos los criterios de inclusión actuales necesarios para su indicación, como ocurre en este caso.

SP2/d2d3-123 *Genética*
COMORBILIDAD EN LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER CONTROLADAS EN NUESTRO CENTRO DESDE LOS AÑOS 80
Vargas Pons, L.[(1)], Baena Diez, N.[(1)], Garcia Grau, E.[(1)], Perez Sánchez, J.[(1)], Rivera Luján, J.[(1)], Corripio Collado, R.[(1)].

[(1)] Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

Objetivos
El síndrome de Turner es una condición genética que puede presentar diferente expresión fenotípica en función del cariotipo. Su prevalencia parece menor dado el aumento del diagnóstico en la etapa prenatal. El objetivo fue analizar la presencia y seguimiento de las distintas comorbilidades asociadas al síndrome de Turner en función del cariotipo en las pacientes controladas en nuestro centro, y evaluar si existe seguimiento de estas pacientes en la edad adulta.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo. Se obtuvieron datos de todas las pacientes diagnosticadas genéticamente de síndrome de Turner entre 1984-2019. Hemos analizado las variables clínicas y de seguimiento en consultas externas. Se clasificaron las pacientes según el cariotipo (monosomía X/mosaicismo/isocromosoma). Se recogió la administración de hormona del crecimiento (GH) y de terapia hormonal sustitutiva (THS) así como las comorbilidades asociadas (celiaquía, tiroiditis, diabetes mellitus, osteoporosis, complicaciones neuropsicológicas, nefropatía, cardiopatía, neoplasia o hipertensión arterial (HTA)). Se valoró el seguimiento por parte de ginecología, la presencia de embarazo y si existía una transición a endocrinología de adultos.

Resultados
Se han analizado los datos de 70 pacientes (22 de

diagnóstico prenatal que fueron interrumpidos y 48 postnatales). Presentamos datos de 38 pacientes, con media de edad actual de 32.6 años (DE 17.7). El cariotipo fue monosomía 45X en 16 de ellas (42.1%), mosaicismo en 14 (36.8%) e isocromosoma en 3 (7.8%). Un 50% de las pacientes ha recibido tratamiento con hormona de crecimiento (un 89% de las pacientes nacidas los últimos 35 años) y un 73% ha recibido terapia hormonal sustitutiva. Hemos hallado comorbilidad en 33 de las pacientes (86.8%): celiaquía (7.9%), tiroiditis (50%), diabetes mellitus (10.5%, 1 caso I y el resto II), HTA (34.2%), osteoporosis (15.8%) y complicaciones neuropsicológicas (31.6%). En 3 casos se ha registrado una neoplasia (en ningún caso asociado a cromosoma Y ni siendo tumor gonadal). Fueron 2 casos de tumores benignos (lipoma cutáneo y fibroadenoma mamario) y 1 exitus por carcinoma pulmonar. La valoración cardiológica ha sido realizada en un 81.6% de las pacientes (4 casos con aorta bicúspide, 2 con coartación de aorta y 3 con dilatación de aorta). La valoración renal se ha realizado en el 81.5% de las pacientes (27 casos normales, 3 casos con riñón en herradura y 1 caso con malrotación renal). Respecto a las comorbilidades en función del cariotipo de las pacientes, se ha objetivado enfermedad autoinmune en el 100% de casos con isocromosoma, en el 50% en casos de monosomía 45 X y en el 60% de casos con mosaicismo. En cuanto a las pacientes mayores de 18 años, en un 52.6% de los casos se ha realizado transición a endocrinología de adultos, mientras que en el resto se ha perdido el seguimiento. El 63.2% han sido seguidas por el servicio de Ginecología en algún momento y sólo en el 7.9% de casos se han registrado embarazos.

Conclusiones

- Las comorbilidades en las pacientes con síndrome de Turner suponen el principal motivo de seguimiento, estando presentes en un alto porcentaje de casos. - Es importante valorar éstas comorbilidades en función del cariotipo, así como realizar cribado de enfermedad cardiológica y renal en todas las pacientes dada la posible implicación pronóstica. - Un elevado porcentaje de pacientes con complicaciones no realiza seguimiento con el especialista en la edad adulta. Cabe poner especial interés en la transición. Bibliografía CH Gravholt et al: Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. European Journal of Endocrinology, 2017; 177, G1–G70.

SP2/d2d3-124 *Genética*

DELECIÓN 13Q14.3Q22.3 A PROPOSITO DE UN CASO

González Morlà, J.[1], Parra Cuellar, C.[1], Moya Martinez, A.[1].

[1] Servicio de pediatria, Hospital de Palamós, Girona.

Introducción

La monosomía 13q14q22.3 (OMIM 613884) es un síndrome de anomalías poco frecuente, resultante de una deleción parcial en el brazo largo de uno de los cromosomas del par 13. Los afectados presentan a menudo problemas de aprendizaje leve o moderados, talla baja, defectos cognitivos menores, estrabismo, riesgo de retinoblastoma y dismorfias faciales leves.

Descripción del caso

A los 5 años 3 meses se remite el paciente a la consulta de endocrinología pediátrica por talla baja. Antecedentes: padres sanos no consanguíneos. Talla paterna 163cm(-2.26DS), talla materna 149cm(-2.53DS). Talla baja en rama materna y paterna. Hermana de 8 años sana. Segunda gestación de 40 semanas de curso normal, PN: 2.900gr (-1.25DS) Longitud: 48cm (-1.44DS) PC: 34cm (-0.68DS) . Desarrollo psicomotriz normal. No déficits congnitivos ni del aprendizaje. Exploración física: Peso: 16.1 kg (-1.03DS), talla 101 cm (-2.03DS), IMC: 15,68 kg/m2 (-0.22DS), índice TS/TP 0.580. Fenotipo peculiar con frente alta y ancha, cejas pobladas, lóbulos de las orejas antevertidos, nariz con punta bulbosa, labio inferior grueso y evertido, genitales masculinos normoconfigurados, testículos en bolsa de 2cc. Exploraciones complementarias: Bioquímica, marcadores de celiaquía y hormonas tiroideas normales. IGF1 227ng/ml, IGFBP3 5.3mcg/ml. Test de L-dopa: normal. Edad ósea = Edad cronológica. Cariotipo en sangre periférica: fórmula cromosómica 46,XY, del(13)(q14q21)[27] / 46,XY[27]. Técnica Array (CGHqCHIP): arr[GRCh37]13q14.3q22.3(54983301_78251928)x1~2. Deleción intersticial en mosaico, de aproximadamente ~23Mb en el brazo largo del cromosoma 13, afectando la región del genoma 13q14q22.3, que altera la estructura y/o dosis de varios genes de referencia con significado patogénico.

Conclusiones

El paciente presenta una deleción patogénica del cromosoma 13 que podría contribuir a su fenotipo (talla baja y rasgos dismórficos). El fenotipo del paciente es más leve que el descrito en la literatura en pacientes con deleciones solapantes debido a que se encuentra en forma de mosaico. El hecho de encontrarse en mosaico implica que la alteración se ha producido a nivel postzigótico, por lo que el riesgo de recurrencia es bajo. Debido a que el gen RB1 no se encuentra en la región delecionada, el paciente no presenta un riesgo incrementado que retinoblastoma. Su diagnóstico tiene implicaciones en el seguimiento de estos pacientes, así como en el asesoramiento génetico de sus padres y otros familiares en edad reproductiva.

SP2/d2d3-125 *Genética*

DIAGNÓSTICO ESPORÁDICO DE MEN1 EN UNA ADOLESCENTE: EL DEBUT EN LA EDAD PEDIÁTRICA TAMBIÉN ES POSIBLE

Soler Colomer, L.[1], Cheaib, M.[2], Fàbregas Martori, A.[1], Mogas Viñals, E.[3], Clemente León, M.[4], Yeste Fernández, D.[4].

[1] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Barcelona. [2] Máster Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona. [3] Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Barcelona. [4] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona, Barcelona.

Introducción

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) son síndromes hereditarios neoplásicos caracterizados por el desarrollo de tumores endocrinos o de otros tejidos derivados embriológicamente de la cresta neural. En la edad pediátrica estos síndromes se suelen diagnosticar en la fase preclínica mediante el cribado genético. Presentamos el caso de una adolescente con diagnóstico de MEN1 esporádico que debutó con un prolactinoma.

Descripción del paciente

Chica adolescente de 15 años y 9 meses que acude a su centro de salud por amenorrea primaria. Sin antecedentes personales de interés, salvo episodios puntuales de cefalea en los últimos 2 años, orientada como tensional. Antecedentes familiares: hermana hiperparatiroidismo primario por adenoma doble a los 24 años, se realizó paratiroidectomía. Otra hermana refiere 2 episodios de pancreatitis durante la adolescencia. El padre refiere diarreas y gastritis de repetición con nula respuesta a fármacos inhibidores de la bomba de protones. La analítica sanguínea muestra una prolactina > 1000 ng/mL y función tiroidea normal. Se descarta gestación. Se remite a endocrinología pediátrica. Exploración física: talla 152.2 cm (DE: -1.5), peso 63.1 kg (DE: +0.7), IMC 27.3 (DE: +1.8). Estadio puberal V de Tanner. Ausencia de galactorrea. La resonancia magnética (RM) evidenció una lesión glandular intra y supraselar de 29x28x17 milímetros en silla turca, con un patrón compatible con una hemorragia intratumoral en varios estadios, predominando el subagudo. La lesión deformaba levemente el quiasma óptico con nervios ópticos de calibre normal. La neurohipófisis estaba comprimida. El estudio oftalmológico constató miopía con campimetría y fondo de ojo normales. Se estableció el diagnóstico de macroprolactinoma con apoplejía subaguda y se inició tratamiento con cabergolina 0,5 mg dos veces por semana. Los antecedentes familiares de la paciente hacían probable el diagnóstico de MEN1, por lo que se realizó un estudio hormonal completo, donde destacó: calcio 10,8 mg/dL (8,8-10,4), fósforo 3,1 mg/dL (4-7) y parathormona 115 pg/mL (15-60). Ante la sospecha de un hiperparatiroidismo primario se efectuó una ecografía cervical que evidenció una glándula tiroidea normal con 2 lesiones nodulares hipoecogénicas en el lóbulo izquierdo. La gammagrafía Sestamibi-Tc99m confirmó la presencia de un adenoma hiperfuncionante paratiroideo en tercio superior de lóbulo izquierdo y un nódulo tiroideo hiperfuncionante localizado encima de este último, del cual está pendiente el estudio anatomo-patológico. Los niveles de gastrina y la monitorización intersticial de glucosa resultaron normales. El estudio genético mostró el cambio c.249_252delGTCT; p.I85Sfs*33 en heterocigosis, descrito ampliamente como causante de MEN1.

Evolución

Tras tres meses de tratamiento con cabergolina, la RM evidenció una reducción del volumen tumoral del 60%. A los 16 años y 2 meses la paciente presentó menarquia espontánea. El padre y la hermana son portadores de la misma variante genética.

Conclusiones

La penetrancia de esta enfermedad incrementa con la edad (45%, 82% y 96% a los 30, 50 y 70 años respectivamente). Solo un 17% de los pacientes con MEN1 desarrollan los tumores antes de los 21 años de edad. Aunque se han descrito algunos casos pediátricos, los tumores pituitarios suelen debutar en la cuarta década de la vida. En nuestra paciente, el debut del prolactinoma fue a una edad más precoz de lo habitual y nos hizo llegar al diagnóstico a través de los antecedentes familiares. Debemos tener en cuenta que el MEN1 puede debutar en la edad pediátrica y adolescencia, por lo que ante el diagnóstico de cualquier tumor endocrino en este grupo etario debemos realizar una historia familiar exhaustiva con el fin de realizar un diagnóstico precoz, crucial en el pronóstico del paciente y sus familiares.

SP2/d2d3-126 *Genética*

DIAGNÓSTICO FINAL DE UN SINGULAR SÍNDROME EN EL ESTUDIO DE TALLA BAJA DE PACIENTE PLURIPATOLÓGICO

Cánovas Sánchez, L.[1], Martínez Moya, G.[2], De Toro Codes, M.[2].

[1] Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda. [2] Hospital Materno-Infantil de Jaén, Jaén.

Introducción

El síndrome de microdeleción 3q29 es un trastor-

no poco frecuente, con una incidencia 1/30.000-40.000 nacidos vivos, que consta de un fenotipo variable y complejo. Se ha descrito en el 64% de los casos bajo peso al nacer y problemas de alimentación, en el 68% trastornos y/o malformaciones gastrointestinales, en el 26% malformaciones congénitas cardíacas, algo menos urogenitales, 30% neuropsiquiátricas variables tales como trastornos del neurodesarrollo que pueden ir de leve a moderado, con mayor riesgo de TEA (trastorno del espectro autista), alteraciones del comportamiento con agresividad, trastorno bipolar, psicosis y 20-40 veces mayor riesgo de esquizofrenia. Así mismo se ha descrito marcha atáxica. Los rasgos más frecuentes incluyen: microcefalia, cara larga y estrecha, filtrum corto, orejas grandes rotadas posteriormente, puente nasal alto, microcefalia, labio leporino, paladar hendido, deformidad torácica con costillas cortas y distrofia dental. Menos frecuente aparición de displasia espondilometafisaria, polidactilia, epilepsia, obesidad, inmunodeficiencia, fallo de espermatogénesis y cierto riesgo de melanoma. La mayoría de los casos ocurren de novo, aunque se han descrito herencias autosómica dominante y recesiva de padres poco o nada afectados. La microdeleción tiene un tamaño de 1.6 Mb englobando más de 20 genes, detectándose por hibridación genómica comparada (CGH array) o hibridación fluorescente in situ (FISH). Probablemente ocasionada por una recombinación homóloga no alélica. Nuestro objetivo es presentar un caso de nuestra consulta diagnosticado de dicha microdelcción descubierta durante el estudio de talla baja.

Descripción y evolución del Caso

Niña de 8 años con AF padres sanos, talla diana p33, sin hermanos. AP de PEG de 39 semanas, sin otras incidencias en periodo neonatal; derivada a Endocrinología Pediátrica a los 23 meses de vida por fallo de medro, selectiva, heces caprinas, cierto retraso psicomotor, con leve ferropenia en analítica solicitada en Primaria. EF: Talla a -2.3 DS, IMC -1.5DS. Cara alargada, con pabellones auriculares de baja implantación y rotadas hacia atrás, hendidura palpebral antimongoloide y pectum excavatum con mamilas separadas. Se solicitó estudio de talla baja siendo finalmente diagnosticada de celiaquía y posteriormente hipercolesterolemia, resto de estudio incluido cariotipo normal, por lo que continuó seguimiento durante un tiempo en consulta de Gastroenterología con dieta exenta en gluten, siendo de nuevo remitida a los 6 años por estancamiento de la velocidad de crecimiento. Continuaba siendo selectiva, con vómitos frecuentes, además había sido diagnosticada hacía 2 años de insuficiencia tricuspídea y prolapso mitral tras episodio sincopal, presentaba dificultades de aprendizaje, con estudio neurológico negativo, pero con historia de cefaleas, dismorfopsias y síndrome de Duane. Se solicitó de nuevo estudio de talla baja, con edad ósea prácticamente acorde a cronológica, realizando test de estímulo de GH con pico normal y genética Noonan negativa. Durante el seguimiento de velocidad de crecimiento se constata además problema de caries recurrentes. Finalmente se solicita array descubriendo una pérdida en el cromosoma chr3 citobanda q29 entre las coordenadas 195740357-197310451 de 1570 kbp de tamaño. Esta región contiene 21 genes: 5 OMIM Morbid, 11 OMIM y 5 genes Ref eq, que asocia el fenotipo de la paciente.

Recomendaciones

En el estudio de talla baja resulta fundamental estar atento al fenotipo del paciente, a sus comorbilidades y desarrollo psicomotor, pues podemos encontrar en la práctica multitud de síndromes que asocian una talla baja, siendo de gran ayuda a día de hoy los nuevos aportes diagnósticos de la genética molecular. Resulta fundamental la divulgación de nuevos casos de Síndrome de microdeleción 3q29 dada su baja incidencia y su amplio espectro fenotípico, para poder realizar un diagnóstico precoz y seguimiento de los posibles trastornos asociados, así como aportar a la bibliografía su correlación genotipo-fenotipo.

SP2/d2d3-127 *Genética*

DISPLASIA SEPTOÓPTICA POR ALTERACIONES DEL GEN SOX2. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Sánchez Ruiz, D.[1], Agudo Montore, P.[1], Jiménez Moreno, M.[1], Navarro Moreno, C.[1], Gómez Gila, A.[1], García García, E.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción

La displasia septoóptica (DSO) se caracteriza por la triada clásica de defectos oculares, hipofisarios y de la línea media cerebral. Su expresión clínica es muy heterogénea, sólo un 30% de los pacientes manifiesta la triada completa y muchos presentan otras manifestaciones asociadas. Se han identificado mutaciones en los genes HESX1, SOX2, SOX3 y OTX2, y pueden estar implicados también factores ambientales (abuso de alcohol y drogas, maternidad temprana). Los casos producidos por alteraciones del gen SOX2 suelen asociarse a anoftalmia o microftalmia.

Casos presentados

Ambos eran los primeros hijos de padres sanos, jóvenes y no consaguíneos.

Caso 1

Mujer diagnosticada al nacer de agenesia ocular bilateral y malformaciones cerebrales (agenesia del septum pellucidum, hipoplasia del cuerpo calloso y

del hipotálamo, estenosis del acueducto de Silvio) y a los dos años de déficit aislado severo de hormona del crecimiento. Estudio genético: deleción en heterocigosis c.70_89del20 en el gen SOX2.

Caso 2
Varón con retraso psicomotor sin afectación oftálmica diagnosticado a los 5 años de déficit aislado de hormona del crecimiento. Estudio genético: deleción de la citobanda 3q26.33 que afecta a los genes SOX2 y SOX2OT.

Comentarios
Los niños con DSO requieren estudio molecular que permita un consejo genético y un diagnóstico precoz de las alteraciones potencialmente asociadas en cada caso. En las deleciones del gen SOX2, como en el resto de las DSO, hay una importante variabilidad fenotípica, y la afectación ocular no está siempre presente.

SP2/d2d3-128 *Genética*
ESTUDIO DEL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO Y ANTROPOMÉTRICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE KLINEFELTER

Hernández Tejedor, C.[1], Navarro Rodríguez-Villanueva, Á. .[1], De Arriba Muñoz, A.[1], Ferrer Lozano, M.[1], Puga González, B.[1], Labarta Aizpún, J.I.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos
Analizar la evolución de parámetros antropométricos y neurocognitivos en pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter (SK) y evaluar las diferencias en función de la edad de diagnóstico.

Material y métodos
Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, de 28 pacientes con SK. Se evaluaron factores asociados al diagnóstico (cariotipo, edad y motivo del diagnóstico, tratamiento), antecedentes familiares (talla del padre y de la madre, talla genética), antropométricos (auxología perinatal, talla, peso, IMC, edad ósea, edad inicio pubertad, volumen testicular máximo), y neurocognitivos (escalas de inteligencia Weschler WISC- WAIS, y nivel de estudios alcanzado) a los 10 y 18 años. Para el análisis comparativo del desarrollo neurocognitivo se analizaron datos a los 10 y 15 años. Estudio estadístico mediante el programa SPSS Statistics 22.0 para Windows.

Resultados
28 pacientes nacidos entre 1980 y 2005: 22 con cariotipo 47,XXY, 2 mosaicos 47,XXY/46,XX, 1 mosaico 47,XXY/46,XY, 1 46,XX (con gen SRY+), 1 mosaico con polisomía 48,XXYY/47,XXY, y 1 con cariotipo 48,XXXY. El motivo del diagnóstico fue: cribado neonatal mediante detección de masa de Barr en la mucosa bucal (n=19), diagnóstico clínico en primeros meses de vida (hipospadias, criptorquidia bilateral y hernia inguinal derecha) (n=1), diagnóstico por fenotipo (n=5) o retraso psicomotor/lenguaje (n=3). La edad media de diagnóstico posterior al nacimiento fue 11,2 años. El peso medio al nacimiento fue 3,14±0,42 kg, la longitud 49.95±1,47 cm y el perímetro cefálico 34,42±0,93 cm. Tanto la talla en SDS a los 10 años (0,92±1,06, p=0,00) como la talla adulta alcanzada (180,82±6,37 cm, p=0,00) y en SDS (0,65±0,99, p=0,001) fueron mayores a la talla genética (173,14±5,27 cm, -0,51 ±0,87). A los 10 años, la edad ósea está ligeramente retrasada (-0,54 ±1,45 años), al igual que a los 18 años (-0,60 ±0,11 años). La pubertad se inició a los 13,02±1,20 años (mínimo 10,90 -máximo 16,00), presentando un volumen testicular máximo de 6,13±2,80 cc. El 62,5% recibieron testosterona. La edad media de inicio de tratamiento fue de 16,48±2,64 años (mínimo 13,16-máximo 23,09). El cociente intelectual (CI) total (CIT) fue menor a la media de la población general (variación -1,49 SDS a los 10 años y -1,11 SDS a los 18 años) siendo menor el CI verbal (CIV) que el CI manipulativo (CIM) (variación -1,41 SDS a los 10 años y -1,04 SDS a los 18 años). Los resultados de CI fueron ligeramente mejores en pacientes diagnosticados al nacer respecto a los diagnosticados posteriormente, sobre todo a los 15 años (sin alcanzar la significación estadística) (ver tabla 1). El nivel de estudios conseguido mayoritariamente fue el de Formación Profesional (32,1%).

Conclusiones
La talla se sitúa por encima de la media poblacional y de la talla genética. La pubertad ocurre a una edad normal. El CI total, y sobre todo verbal, es menor al de la población general, siendo mejor en aquellos diagnosticados en el periodo neonatal pero sin significación estadística. El nivel de estudios alcanzado es intermedio, siendo una pequeña minoría los que inician estudios superiores.

	10 años			15 años		
	Al nacer	Posteriormente	P	Al nacer	Posteriormente	P
CIV (SDS)	-1,30	-1.34	n.s.	-1,56	-2,02	n.s.
CIM (SDS)	-0,91	-1,24	n.s.	-0,99	-1,57	n.s.
CIT (SDS)	-1,31	-1,54	n.s.	-1,45	-2,05	n.s.

Tabla 1. Comparativa de cociente intelectual en pacientes diagnosticados al nacer respecto a los diagnosticados posteriormente. CIV: cociente intelectual verbal. CIM: cociente intelectual manipulativo. CIT: cociente intelectual total. SDS: Standard deviation score (desviaciones estándar). n.s. no significativo.

SP2/d2d3-129 *Genética*

SINDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Belmonte Pintre, Z.[1], Marbán Calzón, M.[1], González Jimeno, A.[1], Resa Serrano, E.[1], Jiménez-Castellanos Holgado, L.[1], García Carreras, J.[1].

[1] Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción

El síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) es una entidad poco frecuente de prevalencia desconocida. Se trata de un síndrome de sobrecrecimiento celular asociado a mutaciones del gen PTEN (10q23), que codifica una proteína fosfatasa con actividad supresora de tumores. Sigue un patrón de herencia autosómica dominante, con expresividad variable. A diferencia de lo que ocurre en otros síndromes asociados a mutación en PTEN, en el SBRR las manifestaciones clínicas aparecen desde la etapa infantil. Clínicamente se caracteriza por macrocefalia y lesiones cutáneas tipo hamartomas beningnos, lipomas y lentiginosis genital (hallazgo más específico pero no siempre presente desde el nacimiento), pudiendo asociar alteraciones en el neurodesarrollo y patología tiroidea. Existe riesgo incrementado de tumores. Las lesiones hamartomatosas pueden aparecer a nivel gastrointestinal manifestándose como invaginación intestinal, diarrea, sangrado, anemia crónica o fallo de medro.

Descripción del Caso / Evolución

Niño de 7 años derivado a consulta de Endocrinología pediátrica tras hallazgo casual de nódulo tiroideo en ecografía cervical para control de lipomas. Al nacimiento antropometría en percentiles normales, aunque valorado posteriormente por Neuropediatría por macrocefalia familiar con desarrollo psicomotor normal. En seguimiento por Oftalmología (quiste sebáceo palpebral) y Cardiología pediátrica (CIV perimembranosa sin repercusión). Presenta múltiples lipomas de inicio a los 9 meses, habiéndose extirpado uno a nivel submandibular. Destaca la presencia lipomatosis múltiple en rama paterna (padre y abuelo) y epilpesia idiopática en el padre. En la exploración física presenta pápulas blanquecinas en tronco. Se palpan dos lipomas en región abdominal y nódulo tiroideo derecho. Se constató función tiroidea normal. Ecografía cervical demostró nódulo tiroideo derecho (NTD) de 28 mm parcialmente quístico y otro hipoecoico izquierdo de 8 mm. Se realizó PAAF eco-guiada de NTD con anatomía patológica compatible con atipia folicular de significado indeterminado (categoría III de Bethesda), se indicó hemitiroidectomía derecha, cuya biopsia se informó como adenoma folicular. Se tomaron muestras de las lesiones cutáneas informadas como acrocordones. La asociación de lipomatosis familiar, nódulo tiroideo y macrocefalia es muy sugestivo de SBRR. Estudio genético confirmó mutación en heterocigosis del gen PTEN. Actualmente está pendiente de completar estudio genético en padres.

Conclusiones / Recomendaciones

Al nacimiento suelen ser niños macrosomas, pero posteriormente la velocidad de crecimiento se va enlenteciendo hasta normalizar peso y talla. No ocurre igual con el perímetro cefálico, que sigue creciendo progresivamente. En el caso de nuestro paciente, la antropometría al nacimiento fue normal incluido el perímetro cefálido. Sería necesario hacer diagnóstico diferencial con otras causas de macrocefalia, incluyendo aquellas que aparecen evolutivamente a lo largo de la infancia (errores congénitos del metabólicos) No existe un consenso internacional sobre criterios diagnósticos de este síndrome, pero debe sospecharse ante la presencia de hamartomas (lipomas, hemangiomas o pólipo intestinal), macrocefalia y lentiginosis en pene (hallazgo más específico). Presentan riesgo incrementado a desarrollar tumores (mama, endometrio y tiroides) por ello seguirán las mismas recomendaciones de seguimiento establecidas en otros síndromes asociados a PTEN. El riesgo infantil de cáncer de tiroides se ha considerado bajo porque la mayoría de casos reportados ocurrió en adultos, por ello se recomienda realizar imágenes de control a partir del os 18 años. Sin embargo, esta afirmación debería reconsiderarse: existen series de casos con niños en los que el diagnóstico se realizó tras detectarse nódulo tiroideo y otros en los que el nódulo tiroideo apareció después del diagnóstico, llegando a tratarse de nódulos malignos en algunos casos. En nuestro caso, se acordó tras el diagnóstico continuar el seguimiento en Neuropediatría y en nuestra consulta de Endocrinología donde se harían revisiones anuales para valoración tiroidea y descartar anemia.

SP2/d2d3-130 *Genética*

SÍNDROME DE ENANISMO PRIMORDIAL CON MICROCEFALIA Y DISFUNCIÓN ENDOCRINA MÚLTIPLE (SSMED) DEBIDO A MUTACIÓN EN DOBLE HETEROCIGOSIS EN EL GEN XRCC4

Vara Callau, M.[1], Ferrer Lozano, M.[1], De Arriba Muñoz, A.[1], Perales Martínez, J.I.[2], Navarro Rodríguez-Villanueva, Á.[1], Labarta Aizpún, J.I.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2] Clinica El Pilar, Zaragoza.

Presentamos dos hermanos afectos de SSMED (Short Stature, Microcephaly and Endocrine Dysfunction), también denominado Enanismo primordial microcefálico-resistencia a la insulina que asocia hipocrecimiento pre y postnatal, microcefalia congénita, y otras alteraciones endocrinas inclu-

yendo hipogonadismo hipergonadotropo, bocio multinodular y diabetes mellitus. Se ha descrito alta predisposición a tumores y tendencia a desarrollar ataxia.

Casos clínicos

El caso 1 es un varón de 11 años con sospecha de debut diabético. Antecedente de PEG: peso 2000 g (-3,08 SDS) en la 38 semana, longitud 45 cm (-3,06 SDS) y perímetro cefálico 31,5 cm (-2,83 SDS). Intervenido de criptorquidia bilateral con 5 años. En la exploración física: talla 146 cm (+0.04 SDS), peso 52.3 kg (+1.53 SDS), perímetro cefálico 50.5 cm (-2.89 SDS) e IMC 24.54 kg/m2 (+2.16 SDS). Maduración ósea acelerada con pronóstico de talla 152.4 cm. No se palpan testes en bolsa escrotal. Destaca fenotipo dismórfico con microcefalia, hipotelorismo, ojos hundidos, nariz ganchuda, acantosis nigricans y voluminosa tumoración tiroidea. En analítica glucosa 377 mg/dl con HbA1c 10.4% sin cetosis y alteración de perfiles lipídico y hepático. Insulina y péptido C elevados con anticuerpos negativos filiándose de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Tiroglobulina elevada con función tiroidea normal y anticuerpos tiroideos negativos. Gonadotropinas hipofisarias elevadas con testosterona e inhibina D-dimérica bajas; compatible con hipogonadismo hipergonadotropo. Inicialmente se instaura dieta por raciones de hidratos de carbono y terapia de múltiples dosis de insulina. La gammagrafía tiroidea confirma la presencia de un nódulo único frío derecho. PAAF fue compatible con carcinoma papilar de tiroides (BETHESDA VI). Se realizó tiroidectomía total tras la cual precisa tratamiento sustitutivo con tiroxina y suplementación de calcio y vitamina D. La anatomía patológica mostró un carcinoma papilar bifocal sin invasión. Existe un sorprendente parecido fenotípico con su hermana de 12 años (caso 2) la cual presenta glucemia basal y HbA1c de 166 mg/dl y 7.1% respectivamente. Antropometría neonatal: peso 1740 g (-3,02 SDS) en la 37 semana, longitud 42 cm (-3,92 SDS) y perímetro cefálico 29,5 cm (-4,42 SDS). Desarrollo estatural en percentil 3 con pubertad adelantada y menarquia a los 10 años. Presenta talla baja 140.3 cm (-2.33 SDS), peso 50 kg (+0.26 SDS), notable microcefalia con perímetro cefálico 49 cm (-4.01 SDS) y acantosis en cuello. Edad ósea de 15 años y 6 meses, con talla final estimada 141.7 cm. Se amplía estudio del caso 2 con curva de sobrecarga oral: glucemia máxima 305 mg/dl a las 2 h con insulina 161 microUI/mL, diagnosticándose de DM2 e iniciándose tratamiento con metformina, dieta y ejercicio, con buena respuesta. El perfil lipídico, hepático y el resto del estudio hormonal fueron normales. El caso 1 ha presentado un progresivo descenso de las necesidades de insulina, así como una excelente respuesta a metformina. La HbA1C a los tres meses es 5.9%. También se ha normalizado el perfil lipídico y han disminuidos las transaminasas. El resultado de la secuenciación masiva del exoma al caso 1 y progenitores ha determinado la presencia de dos mutaciones en el gen XRCC4 en heterocigosis compuesta, c.25del p.(His9Thrfs*8) heredada de la madre y c.639-9T>A p.(?) heredada del padre; lo que se asocia con patrón de herencia autosómico recesivo al Síndrome de enanismo primordial microcefálico-resistencia a la insulina (OMIM#616541). El resultado del estudio genético del caso 2 está pendiente.

Comentarios

Presentamos dos casos clínicos de una rara entidad recientemente descrita, en dos hermanos cuyos signos guía fueron la talla baja pre y postnatal, el fenotipo dismórfico y la insulinorresistencia. El exoma ha posibilitado el diagnóstico genético de estos pacientes, en los que el seguimiento clínico incluirá el despistaje de la aparición de tumores, la afectación endocrinológica y neurológica.

SP2/d2d3-131 *Genética*

SÍNDROME DE SOTOS: NUEVA MUTACIÓN, NUEVOS SIGNOS CLÍNICOS

Rivera Cuello, M.[1], Lozano Terrón, C.[2], García Sánchez, I.[2], Medina Claros, A.[1], Ramón Salguero, J.M.[1].

[1] UGC de Pediatría y Neonatología. Hospital de la Axarquia, Vélez Málaga. [2] Hospital de la Axarquia, Vélez Málaga.

Introducción

El síndrome de Sotos (OMIM 117550), es un síndrome de sobrecrecimiento ligado a alteraciones del gen NSD1. Los rasgos clínicos más frecuente son: alteraciones faciales típicas, sobrecrecimiento y dificultades de aprendizaje. En los últimos años se han descrito gran cantidad de alteraciones fenotípicas asociadas, a consecuencia de las diferentes mutaciones encontradas en el gen NSD1 como causante del síndrome y de la revisión de las características fenotípicas de series amplias de estos pacientes con confirmación molecular. El gen NSD1 se ha relacionado con la regulación de la transcripción a través de modificación de histonas y modelado de cromatina, algunos estudios han intentado correlacionar las alteraciones genéticas en dicho gen con las manifestaciones clínicas, sin poder confirmar tal relación. Presentamos una paciente con diagnóstico genético confirmado a los 23 meses de vida, en la cual se identifica una nueva mutación del gen. Asimismo, queremos destacar las peculiaridades en su presentación y evolución clínica.

Descripción del caso

Primera hija de una pareja sana, padre portador de factor Von Willebrand. Parto inducido por rotura prematura de membranas. EG: 41+3 s Exploración

neonatal: Peso: 3640 gr (p72, 0.6 DE). Longitud: 53.3 cm (p97, 1.91 DE). P.cefálico: 35 cm (p52, 0.06 DE). Arteria umbilical única. Perinatológico sin incidencias. A los 10 días de vida ingresa por sospecha de hidrocefalia, por aumento del perímetro craneal en 3,5 cm desde el nacimiento. Se realiza Ecografía craneal: asimetría de ventrículos laterales con aumento de calibre de ventrículo derecho. RNM: gran hematoma subdural generalizado de predominio izquierdo que afectaba a nivel supra-infratentorial. Ecografía abdominal: hemorragia suprarrenal derecha y doble sistema renal izquierdo. Estudio hematológico: normal. Ecocardiografía: normal. Se decide actitud conservadora por parte de Neurocirugía, observándose una reabsorción progresiva del hematoma subdural. Seguimiento por atención temprana, rehabilitación y oftalmología. Durante el seguimiento posterior se constatan (p>97, 2DE) de talla y perímetro craneal, morfología craneofacial característica (dolicocefalia, línea de implantación del cabello alta, fisuras palpebrales hacia abajo), erupción dental desde los 4 meses de vida, hipotonía de miembros inferiores, manos y pies exageradamente grandes. Se solicitó estudio genético resultando una mutación del gen NSD1. El defecto es un cambio c.6469T>G en heterocigosis que produce un cambio aminoacídico p.Trp2157Gly. Estudio de los progenitores negativo. La paciente ha continuado en seguimiento por: Rehabilitación pie plano recurvatum bilateral, dismetría de MID de 9 mm, cifosis dorsal e hipotonía axial precisando corrección con cazoleta prolongada con alza de 0.8 cm y ortesis bitutores nocturnos, Oftalmología por exotropía, que precisó corrección quirúrgica a los 4 años y estrabismo con tratamiento conservador mediante parches, Otorrinolanringología: adenoamigdalectomía con colocación de DDT a los 3 años por presentar hipertrofia amigdalar grado II y amigdalitis de repetición, en tratamiento por sinusopatía crónica.

Evolución

En el momento actual 6 años 10 meses la pacientes se encuentra escolarizada con buen rendimiento. Antropometría general: Peso 34.7 kg (p>99, 2.38 DE), talla 142 cm (p>99, 4.36 DE), IMC 17.21% (p64, 0.36 DE), velocidad de crecimiento: 10.1 cm/año (p>99, 6.08 DE). Ecografía abdominal y radiografía de tórax anuales sin alteraciones. Analítica sanguínea con hemograma, orina y bioquímica normales. Perfil hormonal: AFP: 1.6, BHCG <0.4, GH: 0.41, ACTH: 88.4, Cortisol 18.7. En la exploración se detecta presencia de vello terminal en labios mayores, ligeramente hiperpigmentados, no telarquia. Juicio clínico: adenarquia precoz aislada. Se solicitó eje suprarrenal, pendiente (en el momento del envío del abstract).

Recomendaciones

Dada la gran variabilidad clínica y fenotípica detectada en el síndrome de Sotos, así como, la escasa correlación descrita entre ambos aspectos se hacen imprescindibles tanto estudios funcionales como el seguimiento a largo plazo de los pacientes, para poder conocer y describir la patogenicidad de las diferentes mutaciones evidenciadas.

SP2/d2d3-132 *Genética*

SÍNDROME NEURO-CARDIO-FACIO-CUTÁNEO, EXPRESIVIDAD CLÍNICA Y ALTERACIONES GENÉTICAS: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Navarro Moreno, C.[1], Queralt García De Góngora, M.[1], González-Meneses López, A.[1], Martín Rodríguez, Á.[1], García García, E.J.[1], Gómez Gila, A.L.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos

Caracterización clínica y genética de una cohorte de pacientes diagnosticados de síndrome neurocardio-facio-cutáneo (rasopatía).

Material y métodos

Estudio retrospectivo en el que se incluyen pacientes diagnosticados de rasopatía en la consulta de Dismorfología de un hospital terciario entre junio 2015 y enero 2020. Se analizan estudio genético, antecedentes y manifestaciones clínicas. El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS, las variables se presentan como número absoluto (n) y porcentajes (%), o media (DE).

Resultados

Se incluyen 74 pacientes, 38 mujeres (51.4%) y 36 hombres (48.6%), la edad media al diagnóstico es de 5.9 años (5.3; n=52). Los síndromes diagnosticados y genes implicados son: - Noonan (n=55; 74.3%): PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, MAP2K1, RIT1, CBL, SHOC2, RASA2. Estudio genético negativo (n=3). Estudio genético aún no realizado (n=2).
- LEOPARD (n=9; 12.2%): PTPN11.
- Cardiofaciocutáneo (n=6; 8.1%): MAP2K1, BRAF.
- Costello (n=2; 2.7%): HRAS, RIT1.
- Noona-Neurofibromatosis (n=1; 1.4%): NF-1.
- Noonan-like (n=1; 1.4%): CBL.

Diez casos corresponden a formas familiares (8,1%). La edad gestacional es desconocida en 20 pacientes (27%), a término en 35 (47,3%), prematuro tardío en 12 (16.2%), y muy prematuro en 7 (9.5%). Se dispone de peso al nacimiento en 41 pacientes: adecuado en 35 (85.4%), bajo en 1 (2.4%), y macrosoma en 4 (10%). Dos pacientes fallecen a la edad de 0.6 y 1.1 años, en contexto de cardiopatía congénita compleja y muerte súbita respectivamente. La talla en 73 pacientes es de -2.1 DE (1.5) a una edad de 9.9 años (6.6), siendo inferior a -2 DE en 43 casos (58.9%). Realizaron seguimiento en

consultas de Endocrinología 42 pacientes (57.5%).

La siguiente tabla recoge la expresividad clínica:

Cardiopatía n=66 (**89,1%**)	- Estenosis pulmonar: n= 43 (65.2%). - Alteración de la pared septal: n=27 (40.9%). - Alteración en válvula aórtica: n=9 (13.6%). - Miocardiopatía hipertrófica: n=9 (13.6%). - Otros: n=12 (18,2%).
Hallazgos musculoesqueléticos n=55 (**74,3%**).	- Aumento del espacio intermamario: n=41 (74.5%). - Alteración de la pared torácica: n=7 (12.7%). - Alteración de la columna vertebral: n=7 (12.7%). - Alteración en pies: n=6 (10.9%). - Alteración de la movilidad articular: n=5 (9.1%). - Otros: n=8 (14,5%).
Facies típica n=50 (**67.6%**)	- Alteración en cuello: n=38 (76%). - Alteración ocular: n=10 (20%). - Alteración en pabellones auriculares: n=8 (16%). - Otros: n=15 (30%).
Hernia n=46 (**63%**)	- Inguinal: n=41 (89.1%). - Umbilical: n=5 (10.9%).
Trastornos neurológicos n=36 (**48.6%**).	- Retraso psicomotor: n=22 (61.1 %). - Retraso del lenguaje: n=6 (16.7%). - Otros: n=17 (47,2%).
Hallazgos dermatológicos n=32 (**43,2%**)	- Alteración en palmas y/o plantas: n=22 (68.8%). - Otros: n=15 (46,9%).
Alteraciones genitourinarias n=32 (**43.2%**).	- Criptorquidia: n=21 (65.6%). - Dilatación pielocalicial: n=8 (25%). - Doble sistema excretor con/sin abocamiento ectópico: n=6 (18.8%). - Otros: n=7 (21,9%).
Hallazgos oftalmológicos n=21 (**28,4%**).	- Hipermetropía: n=8 (38.1%). - Estrabismo: n=8 (38.1%). - Miopía: n= 5 (23.8%). - Otros: n=6 (28,6%).
Alteraciones gastrointestinales-nutricionales: n=18 (**24.3%**).	
Displasia linfática n=13 (**17,1%**)	- Polihidramnios: n=5 (38.5%). - Otros: n=13 (100%).
Patología endocrinológica (no incluida la talla baja): n=8 (**10.8%**).	
Trastornos hemato-oncológicos: n=7 (**9.5%**).	
Patología ORL: n=6 (**8.1%**).	

Conclusiones

1. El perfil fenotípico es concordante con otras series publicadas1. 2. La cardiopatía, las alteraciones músculoesqueléticas, la facies típica y la presencia de hernias son los hallazgos más frecuentes. 3. La incidencia de miocardiopatía hipertrófica es inferior a la esperada1. 4. A pesar de que la talla baja es un hallazgo frecuente, un importante porcentaje de pacientes (42.5%) no son evaluados en Endocrinología Pediátrica.

Bibliografía

1. Pierpont MEM, Magoulas PM, Adi S et al. Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. Pediatrics 2014;134:e1149–e1162.

SP2/d2d3-133 *Genética*

TALLA BAJA Y CARDIOPATIA CONGÉNITA

Pérez Mohand, P.P.[(1)], Garzón Lorenzo, L.[(1)], Gómez Rodríguez, M.J.[(1)], Gómez Cano, M.D.[(1)], Martínez López, M.D.[(1)], Sánchez Del Pozo, J.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

Las variantes en el número de copias son frecuentes en los pacientes con talla baja, especialmente si se trata de tallas bajas sindrómicas. Por ello ante un niño con retraso del crecimiento de causa no conocida acompañado de otras malformaciones, es útil realizar un estudio de CGH-array. En algunas publicaciones se han identificado CNV hasta en el 10% de los pacientes.

Descripción del caso

Adolescente de 13 años que presenta talla baja armónica, cardiopatía congénita, miopía magna, retraso madurativo leve y rasgos faciales dismórficos. Padres sanos no consanguíneos y hermano sano. Talla diana 172 cm. Diagnóstico postnatal de complejo de cavidades izquierdas hipoplásicas, coartación de aorta, hipoplasia del arco aórtico y drenaje venoso pulmonar anómalo total infradiafragmático. Intervenido en periodo neonatal y reintervenido en varias ocasiones posteriormente pero bien controlado en la actualidad, sin precisar medicación. Derivado desde la consulta de Cardiología para valoración, presenta talla baja armónica de inicio prenatal. Hasta los 3 años presenta talla baja (entre -3 y -4 DE) con adecuada velocidad de crecimiento, y a partir de los tres años la velocidad de crecimiento se enlentece. A los 13 años presenta una talla de 119.4 cm (-5 DE) con ratio segmento superior-segmento inferior 1, peso 17.4 kg (-3.1 DE) y perímetro cefálico 50 cm (-3.6 DE). Los rasgos faciales son dismórficos con hipertelorismo, narinas antevertidas, filtro largo con labio superior fino, facies triangular y microrretrognatia. Presenta piel laxa y fina, pelo ralo, cejas poco pobladas, escasa masa muscular y panículo adiposo. Asocia escoliosis, pies cavos y con separación entre el primer y segundo dedo y la exploración genital es prepuberal. En cuanto al desarrollo psicomotor el lenguaje es normal, inició la marcha autónoma a los 20 meses, actualmente está escolarizado con apoyos y tiene dificultades de aprendizaje. A nivel analítico no presenta alteraciones salvo niveles de IGF1 e IGF1BP3 bajos para la edad (34 ng/ml y 1.71 µg/ml). Dado que la velocidad de crecimiento es baja (2cm/año) se realiza test de estímulo con propranolol y ejercicio que muestra un pico de secreción de GH normal (12 ng/ml a los 15 minutos). La edad ósea es acorde a su edad cronológica. Ante la asociación de cardiopatía congénita, talla baja, retraso madurativo y facies sugerente, se solicita inicialmente panel de rasopatías, con resultado normal. En el array-CGH 60K se encuentra una deleción de 456Mb en la región 16p12.2, compatible con el fenotipo del paciente.

Conclusiones

La deleción 16p12.2 ha sido descrita previamente aunque no constituye un síndrome reconocible ya que los hallazgos clínicos son muy variables. Los portadores de esta deleción pueden presentar retraso del crecimiento y talla baja; malformaciones cardiacas (como complejo de cavidades izquierdas hipoplásicas, defectos septales, válvula aor-

tica bicúspide, estenosis aórtica valvular, ductus arterioso persistente y tetralogía de Fallot); retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, epilepsia y alteraciones psiquiátricas y conductuales. También han sido descritos casos de malformaciones renales y genitales en los varones, hipoacusia, paladar hendido, y anomalías dentales. En la mayoría de los individuos se han descrito rasgos dismórficos, pero no se ha identificado un patrón específico. En el 95% de los casos se hereda de un progenitor, de manera autosómica dominante. Dicho progenitor puede o no, tener características relacionadas con la deleción, ya que la expresividad es muy variable. En conclusión, consideramos que la deleción que presenta nuestro paciente es compatible con su fenotipo. Queda pendiente el estudio de los progenitores.

SP2/d2d3-134 *Genética*

TALLA BAJA Y MALFORMACIONES ASOCIADAS. ROL DEL GEN PUF60

Gómez-Cano, M.D.[1], Palma Milla, C.[1], Garzón Lorenzo, L.[1], Pérez-Mohand, P.P.[1], Martínez López, M.D.[1], Sánchez Del Pozo, J.[1].

[1] Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

El síndrome de Verheij es una entidad rara debida a la microdeleción del cromosoma 8q24.3, donde se encuentran los genes PUF60, SCRIB y NRBP2, caracterizado por discapacidad intelectual, retraso del crecimiento, rasgos faciales característicos y anomalías esqueléticas. También puede asociar coloboma, malformaciones renales y/o defectos cardíacos. El gen PUF60 (poly(U)-binding-splicing factor) codifica una proteína que interacciona con la subunidad 4 del factor de splicing 3B (SF3B4) y juega un papel en el reconocimiento de la región de splicing 3' y reclutamiento de las las ribonucleoproteínas pequeñas nucleares U2 y U5. En la literatura se han descrito algo más de una veintena de pacientes con variantes patogénicas en el gen PUF60, incluyendo variantes de tipo nonsense, frameshift, splicing o missense y clínica similar a la referida en los pacientes con síndrome de Verheij.

Descripción del caso

Varón de 2 años y medio, nacido a término con peso y longitud adecuadas para su edad gestacional (peso 3.100 g, -0.5 DE; longitud 48 cm, -1.19 DE). No antecedentes familiares de interés, padres sanos no consanguíneos. Valorado por hipocrecimiento postnatal iniciado en torno a los 6 meses de vida sin desencadenante aparente asociado a retraso madurativo (sedestación a los 12 meses, marcha autónoma a los 26 meses e inicio de bisílabos con 2 años y medio), agenesia renal izquierda, criptorquidia unilateral derecha y defecto septal (comunicación interauricular). A la exploración física destaca macrocefalia relativa con frente amplia e hipertelorismo, nariz estrecha, filtrum largo y labio superior fino, orejas de implantación baja con pabellones despegados y antihelix hipoplásico, pelo normal con doble remolino en región occipital, piezas dentarias pequeñas con paladar ojival, tronco corto, braquidactilia con dedos gruesos en manos y pies y signo de la sandalia en ambos pies y, genitales externos masculinos normales. Presenta talla baja (-2.64 DE) con peso y perímetro cefálico en percentiles normales. No afectación auditiva ni oftalmológica. Se realiza serie ósea que es normal y evaluación hormonal, que no muestra alteraciones. Ante la sospecha de una causa genética, se realiza inicialmente un estudio de CGH-arrays de 60K que no muestra alteraciones, por lo que se amplía el estudio realizándose exoma dirigido a retraso del crecimiento, incluyéndose más de mil genes, encontrándose una variante de novo en heterocigosis probablementepatogénica en el gen PUF60, localizado en el cromosoma 8 (NM_078480.2). La variante c.1084C>T (p.Q362*) produce un codón de parada prematuro en la proteína que codifica dicho gen, no descrita previamente en la población ni en la literatura científica.

Evolución y conclusiones

Presentamos un caso de talla baja asociado a otras malformaciones, encontrándose mediante técnicas de secuenciación masiva una variante probablemente patogénica en el gen PUF60, descrito previamente en la literatura como causante de un fenotipo similar al de nuestro paciente. Gracias a estas técnicas estamos asistiendo a un mayor diagnóstico molecular de pacientes con talla baja asociados a otras características clínicas.

SP2/d2d3-135 *Genética*

TALLA BAJA, MICROCEFALIA Y ALTERACIÓN DE LA PIGMENTACIÓN CUTÁNEA

Pérez Mohand, P.P.[1], Quesada Espinosa, J.F.[1], Cruz Rojo, J.[1], Gómez Cano, M.D.[1], Garzón Lorenzo, L.[1], Sanchez Del Pozo, J.[1].

[1] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

En la actualidad hay tres casos descritos en la literatura de niños con mutaciones bialélicas en el gen CRIPT, que comparten características fenotípicas. En todos ellos se describe retraso en el crecimiento pre y/o postnatal, microcefalia, retraso psicomotor, fenotipo facial común (frente alta y abombada, telecantus, pelo y cejas escasos), alteraciones de la pigmentación cutánea con áreas hipo o hiperpigmentadas, alteraciones oculares y de las extremidades.

Descripción del caso
Presentamos el caso de una niña de 8 años y 4 meses derivada a consulta de sindromología para valoración. Como antecedentes familiares destaca que sus padres son consanguíneos (primos), de etnia magrebí, ambos sanos y tienen otro hijo de 3 años sano. La paciente nació por parto vaginal eutócico a las 40 semanas y su peso al nacimiento fue 2.060 kg (-3.28 DE). Presentó estancamiento ponderoestatural desde el nacimiento, retraso psicomotor (sedestación al año de vida, marcha con ayuda desde los 5 años, a los 8 años todavía no dice ninguna palabra, no es autónoma en ninguna actividad básica) y crisis convulsivas. Además estaba diagnosticada de miopía magna e hipoacusia derecha. En cuanto al fenotipo, presentaba pelo escaso, con alopecia parietal, cejas ralas, frente prominente, anodontia, labios gruesos y lengua grande, nariz ancha, lesiones cutáneas maculares hipopigmentadas de patrón reticular y distribución generalizada, algunas con telangiectasias en las áreas fotoexpuestas. En cuanto a la antropometría la talla era baja (108 cm, -4.3 DE), el peso también era bajo (16.9kg, -2.2 DE) y tenía microcefalia (47.5 cm, - 3.4 DE) y los segmentos corporales eran proporcionados. A nivel de las extremidades manos y pies pequeños con braquidactilias y sindactilias. Los dedos de las manos presentaban desviación cubital. Se había realizado corrección quirúrgica de astrágalos verticales a los 5 años.

Conclusiones
Se inició estudio básico realizándose analítica de sangre. El hemograma, el perfil hepático y renal eran normales. Los niveles de hormonas tiroideas, TSH, IGF1 e IGF1BP3 estaban dentro de los límites de normalidad. Como único hallazgo se diagnosticó hipovitaminosis D y se inició tratamiento. Ante la sospecha de una causa genética se realizó CGH-array 60 Kb, sin encontrarse ninguna alteración patogénica. Después se realizó secuenciación del exoma completo y se encontró una variante en homocigosis en el gen CRIPT, que genera una proteína truncada. Dado que los casos descritos previamente comparten las características fenotípicas de nuestra paciente, concluimos que la variante en este gen es probablemente patogénica. El gen CRIPT, que se expresa de forma ubicua, codifica una proteína (cysteine-rich PDZ domain binding protein) encargada de unir proteínas a los micotúbulos del citoesqueleto celular, sobre todo a nivel de las sinapsis neuronales. Se cree que tiene un papel fundamental en el desarrollo celular pero no se conoce porque los pacientes con mutaciones en dicho gen desarrollan enanismo primordial. Gracias a la secuenciación masiva es posible diagnosticar a algunos pacientes que tienen un fenotipo con causas genéticas muy heterogéneas. Nuestro caso representa esta situación ya que ante una paciente con talla baja a la que se le estudió el exoma completo, se encontró una alteración en el gen CRIPT ya descrita previamente en la literatura en pacientes con un fenotipo muy similar.

SP2/d2d3-136 *Genética*
TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA DEL CROMOSOMA 13;14: UNA CAUSA POCO FRECUENTE DE TALLA BAJA CON DIVERSAS MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Palomo Atance, E.[1], Castillo Velilla, I.[1], Ballester Herrera, M.J.[1], Martín Campagne, E.[1], García Cabezas, M.Á.[1].

[1] HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL, CIUDAD REAL.

Introducción
- La translocación 13;14 supone el 75% de casos de translocaciones robertsonianas, con una incidencia aproximada de 1 por cada 1000 recién nacidos vivos. - Los pacientes afectos no suelen presentar un fenotipo característico, con lo que pueden pasar desapercibidos en la edad pediátrica y diagnosticarse de adultos, en el contexto de estudios de infertilidad en varones o por abortos de repetición en mujeres. - Son muy escasas las publicaciones sobre las manifestaciones clínicas de esta translocación en la edad pediátrica, habiéndose descrito diversas alteraciones endocrinológicas en su presentación, como talla baja idiopática, déficit de hormona de crecimiento (GH), hipogonadismo hipogonadotropo, así como pubertad precoz y adelantada.

Descripción del Caso / Evolución
Niño remitido a los 6 años y 7 meses por talla baja sin otros síntomas asociados. Aporta gráficas de crecimiento con talla siempre inferior al percentil 3 con velocidad de crecimiento conservada. En antecedentes personales destaca hallazgo de amniocentesis con cariotipo 45,XY, der(13;14)(q10;q10) que consiste en una translocación robertsoniana equilibrada entre los cromosomas 13 y 14. La amniocentesis se solicitó por historia materna de aborto y feto muerto previos. En antecedentes familiares cabe reseñar talla de la madre de 147 cm con tallas bajas en rama materna, y talla del padre de 170 cm. No otros datos de interés. En exploración física inicial presenta talla baja con esqueleto amónico sin rasgos dismórficos y sin otras alteraciones asociadas. Se realiza estudio de talla baja con hemograma, bioquímica general, gasometría venosa, TSH, T4 libre, anticuerpos antitransglutaminasa tisular, IGF-I e IGF-BP3 con valores dentro de la normalidad, y edad ósea, que es acorde con edad cronológica. Posteriormente, y teniendo en cuenta los antecedentes personales y familiares, se realiza estudio molecular de la región SHOX-PAR 1 tanto en el niño como en la madre, que resultan

sin alteraciones, y se realiza cariotipo que confirma el resultado 45,XY, der(13;14)(q10;q10) en el niño, siendo 46XY en el padre y 46XX en la madre. Durante su seguimiento en consulta presenta en todo momento talla inferior al percentil 3 con velocidad de crecimiento conservada manteniéndose en los controles posteriores una edad ósea acorde a su edad cronológica. Presenta aumento del volumen testicular (≥ 4 ml) hacia los 12 años y medio con desarrollo puberal posterior dentro de la normalidad. Talla final en límite inferior de su talla diana.

Conclusiones / Recomendaciones
Se debe considerar la translocación 13;14 como una causa de talla baja, especialmente cuando hay una historia familiar de problemas de fertilidad o de abortos de repetición. Aquellos casos en los que se diagnostique esta alteración deben ser objeto de un seguimiento clínico de la talla, la velocidad de crecimiento y el inicio y progresión del desarrollo puberal. Se puden añadir tablas

SP2/d2d3-137 *Genética*
VALORACIÓN ENDOCRINOMETABÓLICA EN UN GRUPO DE PACIENTES CON SÍNDROME CORNELIA DE LANGE

Ascaso Matamala, A.M.[(1)], Trujillano Lidon, L.[(2)], González Gayán, L.[(2)], Llorente Cereza, M.T.[(2)], Pie Juste, J.[(3)], Ramos Fuentes, F.[(2)], Bueno Lozano, G.[(2)].

[(1)] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [(2)] Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. [(3)] Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Objetivos
El síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) [(OMIM) 122470, 300590, 300882, 610759 y 614701)] es un síndrome poco frecuente, caracterizado por rasgos faciales distintivos, microcefalia, retraso del crecimiento y anomalías en sistemas de múltiples órganos. Pocos son los datos en relación a la evaluación endocrina en estos pacientes. El objetivo este estudio es ampliar nuestro conocimiento en este sentido.

Material y métodos
24 individuos CdLS, todos caucásicos y de edades comprendidas entre 2 y 37 años fueron evaluados. El diagnóstico clínico se basó en los recientes criterios porpuestos por Kline et al [1]. El CdLS clásico presenta puntuación superior a 11; una puntuación de 9-10 indica CdLS no clásico. Todos los individuos con CdLS fueron sometidos a análisis molecular incluyendo NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, BRD4 y ANKRD11. La evaluación endocrinometabólica ha comprendido: insulina, índice HOMA, estudio lipídico, tirotropina (TSH), tiroxina (T4), prolactina (PRL), factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF1), proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGBP3), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), cortisol, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), 17-beta-estradiol en mujeres y testosterona total en varones.

Resultados
La edad media de la muestra es de 13,16 años, el 45% son prepuberales y el 62% son mujeres. El gen afectado con más frecuencia fue NIPBL (70%). El score medio del fenotipo de los pacientes fue de 11,5, según el último consenso de 2018. El 30% de los pacientes prepúberes presentaron cifras compatibles con resistencia a la insulina [HOMA, media de 3,79 ± 4,41 DE, rango (0,35-10,73)]. Todos ellos nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG).

En referencia a la función tiroidea, 3 pacientes con mutación NIPBL presentaron cifras disminuidas de T4 libre con TSH dentro de la normalidad; en cambio, un paciente con mutación en el gen HDAC8 muestra cifras de TSH levemente aumentadas con niveles de T4 libre en rangos normales. El 50% de los pacientes presentan cifras de prolactina por encima del rango superior de la normalidad (media 26,01 ± 19,17DE ng/ml). Un paciente varón presentó volumen testicular de 3 ml a la edad de 14 años; otro de varón de 17 años presentó una pubertad incompleta por falta de progresión de los caracteres sexuales secundarios. Ambos casos, con cifras de gonadotropinas y testosterona acordes al estadio puberal. Además, habían sido intervenidos de criptorquidia bilateral en la primera infancia. Los pacientes SdCL presentan retraso de crecimiento, implicito a las caracteristicas de este síndrome; la mayoría de ellos ya de origen intrauterino. No se observó alteración en la función adrenal ni en el metabolismo lipidico en estos pacientes.

Conclusión
A pesar de que los pacientes SCdL no muestran gran afectación a nivel endocrino, algunos datos sugieren afectación de origen central. Además, presentan resistencia a la insulina en edades prepuberales. Es por ello que se propone un seguimiento clínico, con evaluación hormonal e individualizada de estos pacientes.

Bibliografía
Kline et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Genet. 2018 Oct;19(10):649-666. doi: 10.1038/s41576-018-0031-0.

SP2/d2d3-138 *Gónadas - Pubertad*
¿CUÁNTO PUEDE DAR DE SÍ, A PRIORI, UNA PUBERTAD PRECOZ?

Lorén Martín, J.P.[1], Miranda Alcalde, B.[1], Villa Alcázar, M.[1], López-Ibor Aliño, B.[1], Martínez Romera, I.[1], Rodríguez Sánchez, A.[1].

[1] Hospital HM Montepríncipe, Boadilla del Monte.

Introducción
La pubertad precoz es la aparición progresiva de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños. Su prevalencia es de unos 20 casos por cada 10.000, siendo hasta 10 veces más frecuente en niñas que en niños. En los varones, la posibilidad de que la etiología sea tumoral es superior al 40%, mientras que, en las mujeres, la mayoría de las veces, la pubertad precoz es idiopática.

Descripción del caso, evolución
Niño de 19 meses, sin antecedentes de interés, que consulta en endocrinología pediátrica porque le han notado aparición de vello púbico y aumento de tamaño de genitales externos en los últimos 3 meses. No existe aporte hormonal externo evidente, no presenta alteraciones neurológicas, visuales ni alteración del crecimiento. Tampoco ha presentado fiebre, sudoración nocturna ni pérdida de peso y mantiene buen apetito. Exploración física: Peso: 13.4 Kg (p93), Talla: 87 cm (p96) (según Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010), armónico, sin alteraciones de la pigmentación, acné comedoniano facial, genitales externos masculinos normoconstituídos con vello púbico, pene de 5 cm y volumen testicular de 2cc. Pruebas complementarias: analítica de sangre: LH <0,1mU/ml (valor normal 0.03-3.9); FSH 0,256mU/ml (valor normal 0.3-6.7); Testosterona libre 1,17ng/ml (valor normal 0.03-0.68), 17-Hidroxiprogesterona 2,95ng/ml (valor normal <2); DHEAS 16.5 pg/ml (valor normal 0.004-0.19), Delta-4-androstendiona 2.5ng/ml (valor normal 0.1-0.5), con hemograma y bioquímica normales. Edad ósea de 4 años (según Greulich y Pyle). Ecografía abdominal: se observa una masa suprarrenal derecha, redondeada, de bordes bien definidos, que desplaza, pero no invade riñón, sin calcificaciones e hipoecogénica, de 4x3,7x4,4cm. Ecografia testicular: sin hallazgos significativos. RM: confirma la tumoración descrita por ecografía. Con diagnóstico de pubertad precoz independiente de gonadotrofinas, secundaria a tumor adrenal, se programa para cirugía, realizándose exéresis de la glándula suprarrenal derecha. El estudio anatomopatológico diagnosticó un adenoma córtico-suprarrenal. Durante los 7 años siguientes, el paciente presenta evolución favorable, en seguimiento endocrinológico, sin signos ni síntomas de androgenización ni de insuficiencia suprarrenal. A los 3 años de edad, se diagnosticó al padre de leiomiosarcoma de miembro superior izquierdo; a los 6 años, se diagnosticó a la hermana de rabdomiosarcoma alveolar de mejilla; y a los 7 años, nuestro paciente comienza con clínica de conjuntivitis bilateral refractaria al tratamiento con colirios habituales, que tras fondo de ojo alterado y realización de TAC craneal urgente se diagnosticó masa heterogénea intraventricular. Se realizó exéresis quirúrgica del tumor y se diagnosticó un Xantoastrocitoma pleomórfico. Se realizó entonces el estudio genético molecular de Síndrome de Li-fraumeni que resultó positivo en padre e hijos.

Conclusiones, recomendaciones
- El desarrollo de caracteres sexuales en un varón obliga a realizar un diagnóstico diferencial de pubertad precoz. - Si no existe elevación de gonadotrofinas, se debe descartar un aporte hormonal exógeno y un tumor productor de andrógenos, siendo el más frecuente el tumor suprarrenal (carcinoma o adenoma). - El adenoma suprarrenal puede encontrarse de forma aislada en el contexto de enfermedad familiar con predisposición al cáncer, como es el complejo de Carney o el Síndrome de Li-Fraumeni. - Nuestro paciente es el caso índice del Síndrome de Li Fraumeni. - Se debe vigilar la aparición de tumores (cáncer de mama, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, tumores del SNC (astrocitomas, glioblastomas, meduloblastomas y carcinoma de plexos coroideos), leucemias, además del tumor suprarrenal) tanto en el paciente como en sus familiares. - Un tumor suprarrenal implica seguimiento en el tiempo, aunque la anatomía patológica sea de un adenoma localizado.

SP2/d2d3-139 *Gónadas - Pubertad*
CANNABIS DURANTE LA GESTACIÓN: ¿CAUSA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL?

Martín Campagne, E.[1], Roa Llamazares, C.[1], Ballester Herrera, M.J.[1], Palomo Atance, E.[1].

[1] Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real.

Introducción
En la última década han ido incrementando gradualmente los casos de pubertad precoz central en varones, fundamentalmente a expensas de los idiopáticos. En los niños menores de 7 años el riesgo de organicidad es mayor. Presentamos un lactante con pubertad precoz central en el que planteamos como probable causa el consumo de cannabis materno durante la gestación.

Caso clínico
Niño de 13 meses remitido a consulta por presentar pubarquia prácticamente desde su nacimiento. Embarazo controlado. Cesárea por no progresión a las 39 semanas E.G. Peso RN: 2.820 g. Longitud RN: 49 cm. Periodo neonatal normal. No enfermedades

previas. No antecedentes familiares de pubertad precoz. Exploración física: Peso: 12,8 Kg (P92). Longitud: 83 cm (P94). Exploración general normal. Testes de 4-5 cc. en bolsas escrotales rugosas e hiperpigmentadas, pene elongado, pubarquia 2. Pruebas complementarias: * Bioquímica general normal. Testosterona: 3,19 ng/ml. FSH: 1,57 UI/ml. LH: 3,43 UI/ml. DHEA-S < 150 ng/ml. 17-OH-progesterona: 0,63 ng/ml. Beta-HCG total < 2 mUI/ml. Alfafetoproteína: 10,4 ng/ml. * Test estímulo LHRH: FSH basal: 1,7 mUI/ml. FSH a 60 min: 3,89 mUI/ml. LH basal: 3,44 mUI/ml. LH a 60 min: 45,92 mUI/ml. * Edad ósea: 2 años y 8 meses. * RNM craneal y área hipotálamo-hipofisaria: normal. * Ecografía abdominal: normal. Durante la sedación con propofol para la realización de la RNM el niño presenta parada respiratoria, que precisa reanimación. Tras confirmación del diagnóstico de pubertad precoz central idiopática se inicia tratamiento con triptorelina 1,87 mg intramuscular cada 28 días. Tras descartar causa orgánica, se reinterroga a la familia, admitiendo la madre consumo habitual de cannabis durante toda la gestación.

Discusión

El cannabis y su principal metabolito activo, el Δ9-tetrahidrocannabinol (THC), tienen múltiples efectos en diversos sistemas hormonales, incluyendo el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal a través de su unión con receptores cannabinoides (CB1) centrales en el hipotálamo. Existen también receptores CB1 en testículos y ovarios, por lo que además podrían ejercer un efecto directo a nivel gonadal. La administración aguda de Δ9-THC a animales de experimentación provoca un descenso significativo de los niveles de testosterona y gonadotropinas, debido a la inhibición de la generación hipotalámica de pulsos de GnRH. Una revisión sistemática reciente (2018) de la literatura médica llegó a la conclusión de que no existen estudios sobre la influencia del cannabis en el desarrollo puberal de niños y adolescentes. Los estudios longitudinales en cohortes neonatales hijos de madres consumidoras durante la gestación también son escasos y además conllevan un sesgo importante: en muy pocos se han analizado muestras biológicas (sangre, orina o pelo materno, placenta o meconio) y la mayoría se basan en el consumo referido por las madres, obviamente infraestimado por los sentimientos de miedo o culpabilidad. Está documentado el paso transplacentario de Δ9-THC durante el período embrionario y fetal, sin haber podido establecer una relación cuantitativa entre la cantidad o la vía de consumo ni la susceptibilidad interindividual en la descendencia. En el caso presentado, contemplamos como posible causa de la pubertad precoz central la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal fetal por el consumo materno de cannabis durante la gestación.

Conclusión

El vacío documental sobre la toxicidad fetal del cannabis es obvio. Igualmente, a pesar de que el consumo de cannabis en niños y adolescentes es cada vez más precoz y va en aumento, muy poco sabemos sobre los posibles efectos en su crecimiento y desarrollo puberal. Resultan urgentes investigaciones al respecto.

SP2/d2d3-140 *Gónadas - Pubertad*

CRIPTORQUIDIA BILATERAL EN SÍNDROME DE KLINEFELTER: APARICIÓN DE UNA COMPLICACIÓN URGENTE

Abió Albero, S.[1], Lopez Ubeda, M.[1], Vera Bella, C.[2], Arrudi Moreno, M.[1], Boria Alegre, A.[1], Delgado Alvira, R.[3].

[1] Hospital San Jorge., Huesca. [2] Centro de Salud, Sariñena, Sariñena. [3] Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción

EL Síndrome de Klinefelter es la cromosomopatía sexual más frecuente, se define una prevalencia de 1/660 recién nacidos varones. En el 80 % de los casos presenta un cariotipo 47XXY. Se estima que sólo un 25% de los afectados llegan a diagnosticarse, y de ellos sólo un 10 % antes de la pubertad. Las manifestaciones clínicas típicas las encontramos en pubertad: talla alta, ginecomastia, ausencia o escaso desarrollo del volumen testicular consecuencia del hipogonadismo hipergonadotropo. En la niñez se pueden asociar a trastornos neuropsicológicos, trastornos en el aprendizaje y talla alta. Los recién nacidos no suelen presentar alteraciones en el fenotipo. La criptorquidia bilateral o el micropene son manifestaciones clínicas muy poco frecuentes. Su hallazgo obliga a descartar el síndrome de Klinefelter en esta etapa. La torsión testicular es una urgencia urológica que precisa de un alto índice de sospecha y de un tratamiento urgente para poder preservar la integridad del testículo.

Descripcion del caso

Lactante varón que presentó al nacimiento criptorquidia bilateral congénita. Tras estudio analítico hormonal y genético realizado en ese momento se diagnosticó de Síndrome de Klinefelter (47XXY). A los 6 meses de edad se realizó una ecografía de control donde se objetivaron ambos testes localizados en canal inguinal de tamaño y ecogenicidad normal. Acude al servicio de urgencias a los 8 meses de edad por presentar cuadro de infección respiratoria de unos días de evolución que asocia hiporexia y deposiciones diarreicas. Refieren los padres llanto e irritabilidad a lo largo del día, atribuyéndolo al cuadro infeccioso. En las 2 horas previas a su llegada a urgencias han observado una tumefacción inguinal derecha, motivo por el que

consultan. A la exploración se objetiva un lactante irritable, alerta. Correctamente hidratado y perfundido. Genitales infantiles, ambas bolsas escrotales vacías y poco desarrolladas. A nivel inguinal derecho, se palpa tumoración, con piel eritematosa, dolorosa a la palpación. Resto de la exploración física sin alteraciones. Se solicita ecografía urgente donde se informa: Teste izquierdo de morfología y ecogenicidad normal (11x7mm) localizado en canal inguinal. Teste derecho aumentado de tamaño con respecto al contralateral (17x13mm), morfología globulosa, aspecto inflamatorio con edema de tejido graso locorregional. Doppler no valorable. Ante sospecha de cuadro quirúrgico se traslada a hospital de referencia para valoración por Cirugía. Se realiza intervención urgente, se objetiva torsión de cordón 720°, testículo con aspecto necrótico y sin signos de viabilidad tras la detorsión por lo que se realizó orquiectomía derecha. El postoperatorio curso sin incidencias. El paciente actualmente tiene 9 meses y medio y no ha presentado otras incidencias.

Conclusiones
A pesar de la incidencia estimada nada desdeñable del Síndrome de Klinefelter no es habitual un diagnóstico a una edad tan temprana. Esta situación permite un seguimiento más cercano y una intervención precoz en las posibles necesidades que el paciente pueda ir presentando. La torsión de testículo no descendido, es una urgencia quirúrgica cuya frecuencia puede infraestimarse en la edad pediátrica. El retraso diagnóstico lleva en prácticamente la mitad de los casos a la pérdida del teste afectado. En la mayoría de los casos el diagnóstico de confirmación se hace intraoperatoriamente. La incidencia y riesgo relativo de la torsión de teste en canal inguinal no es bien conocida aunque hay estudios que han demostrado un mayor riesgo respecto a los testículos ya descendidos. Bibliografía: 1. JP.Lopez-Siguero. Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; 5 (Suppl) 2. Kargl S, Haid B. Torsion of an undescended testis-A surgical pediatric emergency. J Pediatr Surg 2019.06.018

SP2/d2d3-141 *Gónadas - Pubertad*
EXPERIENCIA EN UNA UNIDAD DE IDENTIDAD DE GÉNERO (UIG) PEDIÁTRICA

Molina Giraldo, P.X.[1], Polo Rangel, D.[1], Bonifacio Guillen, A.[1], Gabaldón Fraile, S.[1], Ramon Krauel, M.[1].

[1] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

Introducción
Ante la demanda creciente de atención a la población pediátrica con variabilidad en su expresión de género, se hace necesario la creación de unidades especializadas que puedan ofrecer un acompañamiento a los menores y sus familiares y un correcto tratamiento médico. Hemos creado una unidad multidisciplinar en la que participan los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y endocrinología.

Objetivos
Describir las características de la población atendida en una unidad de identidad de género (UIG) pediátrica desde su creación en marzo-2016 y hasta febrero-2020. Describir el tratamiento médico endocrinológico y las características del sujeto al momento de su inicio.

Materiales y método
Descripción retrospectiva de todas las personas atendidas en la UIG de un hospital de tercer nivel durante un periodo de 4 años.

Resultados
Se incluyen las 93personas atendidas en la UIG que consultan por variabilidad de género, identidad trans o comportamientos de género no normativos: TGNC, del inglés trans gender and gender non conforming. El número de personas atendidas ha ido en aumento. Presentaron edades entre 3.6 y 21 años con una media en la primera visita de 12.38años±4.02SDS. 85personas presentaban una variabilidad en su expresión de género y 59sujetos han cumplido criterios de disforia de género (DG) de acuerdo a DSM-5. Tienen sexo biológico masculino50.48%(43). En el 66.88%(56personas) se describieron rasgos relacionados con no conformidad de género y/o de comportamiento de género no normativo desde la primera infancia. La inmensa mayoría habían empeorado coincidiendo con los cambios puberales. La totalidad han recibido atención por parte de psicología clínica y/o psiquiatría, 57.64%por trabajo social, 42% (36pacientes) por endocrinología (primera visita a los 14.39años ±2.28SDS). En 17.64%se registró sintomatología depresiva. De los TGNC, 59%son FtM:female-to-male(35sujetos), 38.9%son MtF:male-to-female (23sujetos) y 3casos se identifican como género no binario. Se realiza una evaluación endocrinológica inicial. En ningún caso se detectó un trastorno de diferenciación sexual. Las pruebas complementarias se realizan tras la primera visita o hasta el comienzo de la terapia bloqueadora: una analítica sanguínea incluyendo: LH, FSH, estradiol y/o testosterona, hemograma, glucemia, insulina, perfil lipídico, transaminasas, TSH, T4L, prolactina, 17OHprogesterona y androstendiona; una densitometría ósea que en todos estuvo dentro de la normalidad ; una edad ósea, encontrando cartílagos de crecimiento cerrados en un 76.92%(20sujetos). 24personas, previo consentimiento informado, iniciaron bloqueo puberal (BP) con análogos de GnRH, todos ellos con trip-

torelina (Depot 3.75mg) intramuscular cada 28días, presentaban edad de 15,41años±1.80SDS, tanner III un 13.04%(3) y Tanner IV-V 87.50%(21). Una persona inició terapia antiandrogénica oral. Fueron valorados 8pacientes con tratamiento farmacológico que se había iniciado en otros centros. En todas las personas MtF con BP cesaron las erecciones tras la primera dosis y en todos los sujetos FtM desaparecieron las menstruaciones tras 1-2dosis. En 17personas (28.81%) posteriormente se inició terapia hormonal cruzada (THC). Se utilizó 17βestradiol natural vía transcutánea (parches) cada 72horas, manteniendo BP para MtF. En los FtM se empleó Cipionato de testosterona intramuscular, manteniendo BP al menos 6meses tras el inicio de la THC. Tras BP y/o THC se constató mejoría subjetiva de la DG, manifestándose satisfechos con el tratamiento y los cambios experimentados. Una persona abandonó el BP de manera transitoria. Ningún sujeto ha abandonado la THC.

Conclusiones

Como respuesta a un cambio social hay un incremento importante en el número de visitas cada año. Por contexto social diverso, siempre es necesario individualizar la atención de cada persona. Las comorbilidades psiquiátricas asociadas pueden justificar el acompañamiento por parte de un profesional de salud mental. El tratamiento médico BP y/o THC logra disminuir la DG y así las comorbilidades psiquiátricas asociadas.

SP2/d2d3-142 *Gónadas - Pubertad*

GINECOMASTIA UNILATERAL PREPUBERAL

Costa Alcácer, I.[1], Alcón Saez, J.J.[2], Alvaro Toquero, E.[1], Romero Rubio, T.[1], Cuesta Herraiz, L.[1].

[1] Hospital de Manises, Manises (Valencia). [2] Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Introducción

La mayoría de las ginecomastias en la edad pediátrica tienen lugar en la adolescencia y se consideran fisiológicas. Sólo un 5% se presentan en edad prepuberal; en este caso es obligado descartar pubertad precoz o desarrollo de neoplasias. Se han relacionado también con la aplicación de aceite del árbol de té; cuando es esta la causa, la ginecomastia desaparece al poco tiempo de retirarlo.

Descripción del caso

Niño de 2 ,1 años remitido por ginecomastia izquierda de un año de evolución, con crecimiento progresivo de la misma. No galactorrea ni telorragia. No otros signos puberales. No aceleración de talla. No fármacos. Encuesta dietética normal para su edad. Aplicación de aceite de árbol de té para la prevención de pediculosis, 4 gotas diarias, mezclado con gel de ducha a los 6 meses durante 1 mes, y en los 2 meses previos a la consulta. Antecedentes: Gestación por FIV. 4 inseminaciones previas. No patologías. No antecedentes familiares de pubertad precoz. Exploración: P= 12.5 kg (-0.4 SDS); T= 85 cm (-1.4 SDS); ginecomastia izquierda, se palpa glándula de 2 cm, con aumento de tamaño de areola; coloración normal. Tanner G1 P1, ambos testes 2 ml; consistencia normal, no masas. Exploraciones complementarias: Análisis: ver tabla. Test de Synacthen normal. Cariotipo 46XY. Estudios de imagen: Edad ósea adecuada a edad cronológica; ecografía mamaria: presencia de tejido glandular en mama izquierda, sin nódulos ni otros hallazgos. Mama derecha normal. Ecografías testicular y abdominal normales.

Parámetro analítico	2.2 años	2.5 años	3 años	Valor de referencia
Beta-HCG (mU/ml)	< 1	<1	<1	<1
Alfa-fetoproteína (ng/ml)	2.1			<10
FSH (mU/ml)	0.5	0.9	1.8	0.4-1.5
LH (mU/ml)	< 0.10	<0.10	<0.1	<0.3-1.3
Estradiol (pg/ml)	13.3	**29.96**	<11.8	<7-18
Estrona (pg/ml)		**26**	**20**	<7-13
Testosterona (ng/ml)	< 10	<10	24.1	4-15
S-DHEA (mcg/dl)	< 15		<15	4-191
17-OH-Progesterona (ng/ml)	2			0.1-1.5
Androstenodiona (ng/ml)	< 0.3		0.2	0.1-0.7
TSH (mU/ml)	5.1		4.2	0,35 – 5,5
T4L (ng/dl)	1.19			0.8-1.7
Cortisol (mcg/dl)	17.3			**-24.6
Prolactina (ng/ml)	23.2			9.8-73.5

Se retira aceite de árbol de té. Inicialmente se aprecia disminución del tamaño, pero tras un año sin aplicarlo, la mama vuelve a crecer. Ecografía mamaria: aumento de tamaño glandular respecto a control previo, sin otras lesiones; ecografías testicular y suprarrenal normales. Repetición de estudio hormonal normal, salvo ligera elevación transitoria de estrógenos. Marcadores tumorales negativos. Estudio genético de síndrome de exceso de aromatasa negativo. En los siguientes controles la mama continúa creciendo lentamente. No cambios en estadío de Tanner. Mantiene peso y talla en los mismos percentiles. A los 5 años se realiza mastectomía parcial sin incidencias, con buenos resultados estéticos.

Conclusiones

Recomendamos interrogar sobre el uso de productos con derivados estrogénicos, especialmente las colonias para piojos. A pesar de la realización de múltiples exploraciones, la mayoría de los casos siguen siendo idiopáticos y con buen resultado quirúrgico, por lo que debemos tranquilizar a la familia. Ante la evolución de nuestro paciente, nos planteamos si el árbol de té ha intervenido o no en la etiología, y en caso afirmativo, si esta influencia puede ocurrir más allá de la suspensión de la aplicación. No obstante, consideramos que se precisa más investigación sobre la patogenia de la ginecomastia prepuberal.

SP2/d2d3-143 *Gónadas - Pubertad*
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO Y MALFORMACIONES ASOCIADAS

Sánchez Ruiz, D.[1], Agudo Montore, P.[1], Jiménez Moreno, M.[1], Navarro Moreno, C.[1], Gómez Gila, A.[1], García García, E.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción
El hipogonadismo hipogonadotropo viene definido por un fallo en la secreción de FSH y LH secundario a una deficiencia de GnRH o una falta de respuesta a la misma. Existen formas congénitas, que representan la causa más frecuente de esta entidad en el niño pequeño, y causas adquiridas. Suele manifestarse habitualmente como retraso o ausencia de pubertad, siendo posible en neonatos o lactantes pequeños de sexo varón la presentación en forma de criptorquidia y/o micropene junto con niveles de FSH, LH y testosterona bajas en los periodos de minipubertad. Entre otras alteraciones, como anosmia o hiposmia, alteraciones dentales o pérdida de audición, las formas congénitas pueden asociar malformaciones en los dedos que nos pueden ayudar en su diagnóstico diferencial.

Descripción de los casos
A continuación, exponemos 4 casos de hipogonadismo hipogonadotropo y sus malformaciones asociadas, así como las alteraciones genéticas encontradas en dichos pacientes. Se estudiaron por secuenciación masiva 29 genes relacionados con esta entidad.

	1, mujer 14 años	2, varón 16 años	3, varón 15 días	4, varón 15 años
Motivo consulta	No pubertad	No pubertad Micropene	Micropene Escroto hipoplásico	No pubertad Criptorquidea bilateral
Alteraciones dedos	Sindactilia pies	Fusión interfalángicas manos	Pulgares en resorte manos y pies	Agenesia de quinto dedo de mano izquierda y quinto metacarpiano
Otras alteraciones	Anosmia	Anosmia Agenesia c. calloso Dandy-Walker Hipoplasia vermix Estrabismo Ptosis palpebral. Hipospadias Coartación aorta	Ninguna	Artrogriposis Síndrome de Henbert
Gen alterado	FGFR1	CHD7	WDR11	Pendiente
Mutación	Heterocig c.562T>C	Heterocig c.A1046G	Heterocig c.1393G>A	Pendiente

Conclusiones
El hipogonadismo hipogonadotropo es una entidad primordial en la sospecha diagnóstica del paciente con pubertad retrasada, motivo frecuente de consulta en Endocrinología Pediátrica. Aunque su diagnóstico diferencial es amplio y abarca gran variedad de patologías, cobra especial importancia el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). Se han establecido determinados datos diferenciadores entre esta entidad y el hipogonadismo hipogonadotropo, no obstante, existe cierto solapamiento etiológico entre ambas, lo que difumina y complica aún más su diferenciación. La asociación de determinadas malformaciones con el hipogonadismo hipogonadotropo nos pueden ayudar en algunos casos, tan solo con la inspección, a orientar la sospecha clínica del paciente con pubertad retrasada y facilitarnos su diagnóstico definitivo.

SP2/d2d3-144 *Gónadas - Pubertad*
LA PUBERTAD PRECOZ EN NIÑAS, NO SIEMPRE ES IDIOPÁTICA

Escolà Llop, M.[1], Feliu Rovira, A.[2], Rodriguez Zaragoza, N.[3], Terradas Mercader, P.[4], Hernandez Herrero, M.[5], Garcia Pellegrí, P.E.[6].
[1] Hospital Verge De La Cinta Tortosa, Tortosa. [2] Hospital Sant Joan De Reus, Reus. [3] Hospital Verge De La Cinta De Tortosa, Tortosa. [4] Hospital Pius De Valls, Valls. [5] Hospital Joan Xxiii De Tarragona, Tarragona. [6] Hospital Comarcal Móra D'ebre, Móra D'ebre.

Introducción
La pubertad precoz periférica es mucho menos frecuente que la dependiente de gonadotropinas. En estos casos existe un aumento de la producción autónoma de esteroides sexuales, estradiol en el caso de las niñas, que no va acompañado de cambios en el patrón de secreción de LHRH, LH ni FSH.

Descripción del caso
Niña de 11 años y 4 meses consulta por galactorrea unos 3 días a la semana en los últimos 4 meses, sin otra sintomatología acompañante. Refiere menarquia a los 9 años y medio, con menstruaciones regulares y refiere no inicio de relaciones sexuales. Sin antecedentes patológicos de interés. Antecedentes familiares: madre menarquia a los 12 años. Exploración física: Peso 66.4 Kg (+2.5DE), talla 161.5 cm (+1.9DE), IMC 25.4 (+1.8DE). Tanner adulto. Exploración neurológica normal. No se palpan nódulos en mamas ni cambios en la piel. Abdomen blando, no se palpan masas ni viscero-megálias. Pruebas complementarias: Analítica de sangre: hemograma y bioquímica normal. Prolactina 14.29 ng/mL, estradiol 295.70 pg/mL, FSH 0.70 mUI/mL, LH 4cc antes de los 9 años en niños). El diagnóstico de pubertad precoz implica iniciar la valoración del paciente, para diferenciar los casos idiopáticos de los secundarios (a tumores, infecciones, malformaciones, traumatismos, radioterapia o síndromes). El tratamiento de la pubertad precoz idiopática tiene como objetivos evitar un impacto psicológico derivado de la aparición precoz de los caracteres sexuales y mejorar el pronóstico de ta-

lla adulta. En caso que el diagnóstico de pubertad precoz sea posterior a la finalización del desarrollo puberal, es importante realizar una valoración hormonal, realizar una RNM craneal y una ecografía abdominal para descartar causas secundarias.

SP2/d2d3-145 *Gónadas - Pubertad*

MACROORQUIDISMO BILATERAL Y PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA. UNA FORMA DE PRESENTACIÓN INFRECUENTE DEL SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT

Schwarz Vides, Y.[1], Mogas Viñals, E.[1], Campos Martorell, A.[1], Antolín Mate, M.[1], Clemente León, M.[1], Yeste Fernández, D.[1].

[1] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción

El síndrome de McCune-Albright/Displasia Fibrosa (SMA/DF,OMIM#174800) aunque se define clásicamente por la tríada clínica de displasia fibrosa ósea (DF), manchas cutáneas "café con leche" de bordes irregulares y pubertad precoz (PP), se considera actualmente, un síndrome multisistémico con un amplio espectro de manifestaciones endocrinas y no endocrinas. La enfermedad es el resultado de mutaciones somáticas post-cigoto de naturaleza activadora de la proteína Gsα, que a través de la síntesis mantenida y constante de AMPc lleva a un exceso de producción de hormonas en las glándulas endocrinas en las que la secuencia de señalización intracelular está mediada por receptores de membrana acoplados a la proteína Gsα, como la LH, FSH, TSH, PRL, GH y ACTH entre otros. Las mutaciones de este gen también se expresan en melanocitos y células óseas. El SMA/DF/PP es una presentación de la enfermedad muy poco frecuente en el sexo masculino. La manifestación más habitual es el macroorquidismo sin otros signos clínicos ni biológicos de PP ya que las mutaciones de la proteína Gsα suelen afectar preferentemente a las células de Sertoli, siendo excepcional la afectación de las células de Leydig, en cuyo caso manifiestan una PP periférica.

Descripción del paciente

Varón de 5 años que consulta por presentar aceleración de la progresión del crecimiento y signos físicos de pubertad precoz. Examen físico: Presencia de lesión hiperpigmentada "café con leche" de distribución lineal y bordes irregulares en la nuca. Antropometría normal. Estadio de Tanner: G3P3. Volumen testicular derecho de 8 ml. e izquierdo de 6 ml. Se palpan masas no dolorosas de consistencia dura y contornos regulares en ambos testículos, de mayor tamaño en el teste derecho. Estudio hormonal: LH: <0.12 UI/L, FSH: 0.66 UI/L Testosterona: 195.0 ng/dl, AMH: 52.41 ng/mL; Inhibina B: 190 pg/ml. Hormonas tiroideas, prolactina y andrógenos suprarrenales: normales. IGF-I: 253.4 ng/mL. Metabolismo fosfocálcico: calcemia: 10.2 mg/dl, fosforemia: 3.5 mg/dl, fosfatasa alcalina: 729 UI/L, 25(OH) D: 31.7 ng/ml, 1,25(OH)2D: 50.8 pg/ml, Paratirina: 87.5 pg/mL. FGF23: pendiente resultado. Balance renal: Filtrado glomerular: 94.1 ml/min/m2, RTP: 92,3%, calciuria: 0.99 mg/kg/día. Marcadores tumorales: alfa-fetoproteína, beta-2-microglobulina y beta-hCG: negativos. Edad ósea: 6 años 6 meses. Ecografía testicular: Asimetría en el tamaño testicular. Teste derecho 14x18x33 mm. Teste izquierdo 9x14x17 mm. Lesiones nodulares sólidas hiperecoicas con zona central anecoica, bilaterales (dos en el derecho de 4x8 mm. y 5x13 mm., y una en el izquierdo de de 4x7 mm.). Serie esquelética: Lesiones de DF en huesos craneales y afectación ósea múltiple en esqueleto axial y costillas. Gammagrafía ósea: Confirma las lesiones radiológicas y afectación en hemipelvis derecha. RM cerebral: engrosamiento de hueso occipital, esfenoidal, etmoidal y maxilar. Estudio gen GNAS en sangre periférica: no pone de manifiesto defectos moleculares. Fondo de ojo: normal. Se inicia tratamiento con un inhibidor de la aromatasa (anastrazol) y un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida).

Conclusiones

El síndrome de SMA/DF es un proceso multisistémico caracterizado por lesiones esqueléticas de DF, hiperpigmentación cutánea y diversas endocrinopatías que cursan con hiperfunción y que se pueden manifestar de forma secuencial en el tiempo. La activación del receptor de la proteína Gsα en los osteocitos promueve la síntesis de FGF23 y la pérdida renal de fosfato. No existe un tratamiento específico para esta entidad. En los niños con PP periférica el tratamiento con inhibidores de la aromatasa y antiandrógenos no esteroideos están dirigidos a minimizar los efectos de la testosterona en el cartílago de crecimiento y en sus receptores periféricos específicos, respectivamente. Las lesiones testiculares en general se corresponden con focos de hiperplasia de células de Leydig. Se recomienda una actitud conservadora con un estricto control ecográfico. El tratamiento integral de esta enfermedad requiere de un enfoque multidisciplinar.

SP2/d2d3-146 *Gónadas - Pubertad*

MANEJO TERAPÉUTICO DEL MICROPENE EN EL LACTANTE

Belmonte Pintre, Z.[1], Vidal Suárez, Á.[2], Leiva Gea, I.[3], Martínez-Aedo Ollero, M.J.[3], López Siguero, J.P.[3].

[1] Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan. [2] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. [3] Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción

Se define micropene como falo de configuración normal con longitud inferior a -2.5DE para edad y etnia correspondiente. En los primeros 6 meses de edad, los niveles de FSH/LH y testosterona se elevan hasta valores similares a los de la pubertad (minipubertad) continuando el crecimiento peneano. Durante esta época podemos realizar un estudio analítico del eje gonadal que permita orientar hacia el hipogonadismo como posible causa de micropene, pudiendo diferenciar entre hipergonadotropo cuando el fallo es periférico, o hipogonadotropo cuando el origen es hipofisario o hipotalámico. Los objetivos de tratamiento del micropene secundario a hipogonadismo son el incremento de tamaño, descenso testicular si este no se produjo y estimulación de las células de Sertoli aumentando así el volumen testicular y mejorando, teóricamente, la capacidad reproductiva. Las formas de hipogonadismo hipogonadotropo son susceptibles de recibir tratamiento con gonadotropinas (FSH y beta-HCG) durante los primeros 6-7 meses de vida, considerándose un tratamiento más fisiológico que permitiría alcanzar todos los objetivos. La testosterona por el contrario, solo conseguiría crecimiento del pene. Se presentan dos casos de lactantes con micropene diagnosticados en el primer mes de vida, que recibieron tratamiento con gonadotropinas.

Descripción del Caso / Evolución

Caso 1.

Edad (meses)	2	4	5	6	11
Testosterona (ng/ml)	0,38	1,74	6,82	9,6	<0,07
FSH/LH	4,04/1,15 UI/ml				
AMH	123.3 ng/ml (11.2-174.2 ng/ml)				
Inhibina B	212 pg/ml (229-631 pg/ml)				
Tamaño pene (mm)	19x8	19x10	30x12	35x13	
Volumen testicular	Testes en bolsa <1ml	Testes en bolsa, 2ml			
Tratamiento	Gonasi 250 UI L y V GonalF 37,5 UI L, X, V.	Gonasi 500 UI L y V GonalF 37,5 UI L, X, V.	Gonasi 500 UI L y V GonalF 37,5 UI L, X, V.	Se suspende tratamiento	

Caso 2

Edad(meses)	2	4	5	7	8
Testosterona (ng/ml)	0,23	9,85	8,8	5,06	5,04
FSH/LH	4,11/1.83 UI/ml				
AMH	210,9 ng/ml (11.2-174.2 ng/ml)				
Tamaño pene (mm)	24x9	39x12	42x13	46x15	47x16
Volumen testicular	Testes en bolsa, 2ml.		Testes en bolsa, 3ml. Bolsas rugosas y pigmentadas		
Tratamiento	Gonasi 500 UI L y V GonalF 37,5 UI L, X, V.	Gonasi 500 UI L y V GonalF 37,5 UI L, X, V.	Gonasi 333 UI L y V GonalF 25 UI L, X, V.	Gonasi 250 UI L y V GonalF 25 UI L, X, V.	Se suspende tratamiento

Conclusiones / Recomendaciones

No encontramos bibliografía con la dosificación óptima de gonadotropinas para el tratamiento del micropene. En el primer caso iniciamos tratamiento con dosis bajas, precisando incremento posterior por escasa respuesta. En el segundo caso directamente se inició a dosis mayor. El mayor beneficio se consiguió en los primeros meses. Esto plantea dudas en cuanto a si realmente sería necesario mantener el tratamiento durante toda la minipubertad. Pensamos que si, ya que teóricamente conseguiríamos una mayor estimulación de células de Sertoli con repercusión en la capacidad reproductiva. Aunque no lo hicimos, podría haberse valorado la función testicular con determinaciones posteriores de AMH/Inhibina B. En ambos casos se descarta el hipogonadismo hipergonadotropo por la respuesta al tratamiento con gonadotropinas exógenas; las formas secundarias también ya que encontramos FSH/LH detectables al inicio. Por exclusión, podríamos pensar en formas terciarias de hipogonadismo hipogonadotropo. Como conclusión, la detección precoz del micropene permitirá realizar un tratamiento precoz mejorando los resultados. El tratamiento con gonadotropinas parece un tratamiento más fisiológico que conseguiría aumentar el tamaño del pene y la estimulación de las células testiculares implicadas en la espermatogénesis posterior. Además permitiría clasificar al hipogonadismo como hipogonadotropo o hipergonadotropo.

SP2/d2d3-147 *Gónadas - Pubertad*

MODELO DE PREDICCIÓN DE TALLA ADULTA EN NIÑAS CON ADRENARQUIA PREMATURA IDIOPÁTICA

Mejorado Molano, F.J.[(1)], Rivera Ruíz, I.[(1)], Mahíllo Fernández, I.[(1)], Pérez Segura, P.[(1)], Gavela Pérez, T.[(1)], Soriano Guillén, L.[(1)].

[(1)] Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción

La adrenarquia prematura idiopática (API) constituye un motivo de consulta relativamente frecuente debido a sus posibles comorbilidades. No obstante, existe cierta controversia en la literatura sobre mayor prevalencia de antecedente de pequeño para la edad gestacional, obesidad y alteraciones metabólicas, así como adelanto puberal con afectación de la talla final entre estas niñas. Nuestro grupo de trabajo ya ha documentado previamente que estas niñas presentan cierto adelanto puberal sin que parezca repercutir negativamente en su talla adulta (TA).

Objetivos

Desarrollar un modelo estadístico de predicción de TA que incluya datos antropométricos perinatales junto con datos auxológicos y bioquímicos al diagnóstico en niñas con API.

Pacientes y métodos
Tipo de estudio: cohorte compuesta por niñas con API en seguimiento desde su diagnóstico hasta alcanzar la TA. Criterios de inclusión: aparición de vello púbico y/o axilar < 8 años tras excluir patologías causantes de hiperandrogenismo tales como patología tumoral (ovárica y suprarrenal) e hiperplasia suprarrenal congénita. Variables incluidas en el estudio: Datos antropométricos y puberales de ambos progenitores. Datos perinatales: edad gestacional, tipo de parto, PRN (gramos, SDS), LRN (cm, SDS). Al diagnóstico: edad (años), peso (kg, SDS), talla (cm, SDS), índice de masa corporal [IMC (valor absoluto, SDS)], talla genética (cm, SDS), edad ósea según atlas de Greulich y Pyle (años) y predicción de talla adulta según método de Bayley-Pinneau (cm). Además, se incluyeron los siguientes datos hormonales: 17-OH-progesterona basal y pico tras estímulo de ACTH (ng/ml), androstendiona (ng/ml), testosterona (ng/ml), dehidroepiandrosterona sulfato [DHEA-S (µg/dl)]. Definiciones: a) talla genética: (talla madre + talla padre / 2) – 6,5 cm; b) TA: velocidad de crecimiento < 1 cm/año. Análisis estadístico: inicialmente se construyó una matriz de correlación incluyendo todas las variables cuantitativas del estudio. Con posterioridad, se construyó un modelo de regresión lineal múltiple tomando como variable dependiente la TA (cm) y como variables independientes aquellas que mostraron relación significativa con talla adulta en la matriz de correlaciones mediante estrategia de pasos sucesivos (stepwise regression). Previamente, se descartó la presencia de colinealidad entre las variables independientes incluidas en el modelo.

Resultados
Se incluyeron 44 niñas con API que habían alcanzado TA en el momento de la realización de este estudio. La TA media fue de 163,6 cm con intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 162-165,2 cm. El análisis univariante inicial mostró que la TA se correlacionaba significativamente con talla genética (en cm y SDS), con PRN (SDS), con LRN (cm y SDS), talla al diagnóstico (cm y SDS), predicción de TA al diagnóstico (cm y SDS) y con 17-OH-Progesterona basal (ng/ml). Se construyó un modelo de regresión múltiple con la TA como variable dependiente que presentaba un coeficiente de determinación (R2 corregido) de un 71%: TA (cm) = 8,66 + talla genética (cm) x 0,39 + LRN (SDS) x 1,01 + predicción TA en función de la edad ósea al diagnóstico (cm) x 0,4 + talla al diagnóstico (cm) x 0,19. Con un IC95% de ± 2,5 cm. Por otra parte, se construyó un modelo que no incluyese la predicción de TA utilizando la edad ósea. Con este nuevo modelo disminuiría el coeficiente de determinación (R2 corregido) a un 59%: TA (cm) = 28,13 + talla genética (cm) x 0,64 + LRN (SDS) x 1,25 + talla al diagnóstico (cm) x 0,24. Con un IC95% de ± 2,5 cm.

Conclusiones
El desarrollo de modelos predictivos de TA al diagnóstico, en entidades endocrinológicas relativamente frecuentes como la API, podría resultar de suma utilidad para un adecuado asesoramiento y posterior planificación del seguimiento de estas niñas.

SP2/d2d3-148 *Gónadas - Pubertad*
PERFILES CLÍNICOS Y ACTUACIÓN EN NIÑAS CON SIGNOS PUBERALES TEMPRANOS EN UN SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

Ventura Wichner, P.S.[1], Zubimendi, E.[1], Bosch, Z.[1], Torres, M.[1], Herrero Espinet, X.[1].

[1] Hospital HM Nens, Barcelona.

Objetivo
Describir parámetros antropométricos y exploraciones complementarias en niñas derivadas a un servicio de endocrinología infantil por aparición temprana de signos puberales. Analizar la prescripción de tratamiento con análogos de la GNRH.

Metodología
estudio descriptivo retrospectivo por revisión de historias clínicas con primera consulta entre el 2010-2019. Palabras clave: pubertad y/o telarquia. Se agruparon a las niñas en 7 grupos: telarquia del lactante(TL), telarquia precoz involucionada(TPI), telarquia precoz no progresiva(TPNP), pubertad precoz central(PPC), pubertad precoz periférica(PPP), pubertad adelantada(PA) y pubertad adelantada rápidamente evolutiva(PARE). Criterios de exclusión: signos puberales a partir de 9 años o falta de seguimiento. Análisis estadístico SPSS23. Resultados: Se obtuvieron datos de 762 niñas. 21,5% correspondió al grupo de TL (N=164). 78.5%(N=598) restante correspondió a pacientes con telarquia fuera del citado periodo, con edad media de aparición a los 7,2años (IC95%:7,1-7,3). La distribución de este grupo fue: TPI 19,6%, TPNP 12,7%, PPC 34,4%, PPP 0,5%, PA 29,8% y PARE 3%. Determinados pacientes no cumplieron criterios clásicos del diagnóstico de PPC en el test de análogo GNRH, sin embargo presentaron características clínicas evolutivas que llevaron al diagnóstico y, en ocasiones, al tratamiento. El hecho de presentar pubarquia en cualquier grado se asoció con una forma evolutiva de telarquia (OR:5,3;IC95%:3,4-8,4). En pacientes tratados se observó un incremento significativo de IMC en un intervalo promedio de 12 meses, de 1,9 Kg/m2(IC95%:1,6-2,2) frente a los no tratados en que fue de 0,9 Kg/m2(IC95%:0,8-1,1)(p=0,000), excluyendo TL. En la tabla anexa se observan los parámetros analizados (media e IC95%).

Conclusiones
Se observa asociación entre adopción y pubertad evolutiva. El índice LH/FSH basal y a las 3 horas es significativamente mayor en las formas centrales progresivas. Determinados pacientes fueron tratados a una edad en que el beneficio en términos de talla es incierto. Se necesitan estudios rigurosos sobre la utilización de análogos de GnRH en indicaciones diferentes al diagnóstico de PPC.

	TL n=164 (21,5%)	TPI n=117(15,4%)	TPNP n=76(10%)	PPC n=206 (27%)	PPP n=3 (0,5%)	PA n=178 (23,4%)	PARE n=18 (2,4%)	P
Adoptado (no/si)	163/1	117/0	75/1	180/26	3/0	169/9	16/2	0.000
Edad inicio síntomas (años)	0,7 (0,6-0,8)	6,5 (6,2-6,8)	6,4 (6,0-6,9)	7,2 (7,0-7,3)	4 (4)	7,9 (7,8-8,1)	8,2 (7,5-8,8)	0,000
Talla 1ª visita (cm)	78,7 (77,4-80)	120,6 (118,3-122,9)	120,5 (117-123)	130 (129-131)	123,2 (100,8 - 145,6)	133,4 (132,2-134,6)	135,9 (131,6 - 140,2)	0,000
IMC 1ªvisita (kg/m²)	16 (15,7-16,3)	16,3 (15-16,6)	16,6 (16,1-17,2)	17,7 (17,4-18,1)	18,2 (12,4-24)	17,6 (17,2-18)	17,8 (16,8-18,8)	0,000
Talla materna	163,9 (162,8-165)	163,9 (162,9-164,9)	162,1 (160,5-163,7)	161,6 (160,7-162,5)	159,3 (154,1 - 164,5)	161,5 (160,5-162,4)	163 (159,6 - 166,3)	0,001
Edad ósea	2 (1,8-2,2)	6,7 (6,5-7,2)	6,9 (6,3-7,5)	8,8 (8,5-9)	9,3 (3,4-14,7)	9,2 (8,9-9,4)	9,7 (8,9-10,4)	0,000
EO-EC	0,01 (-0,1 - 0,1)	0,2 (0- 0,3)	0,2 (0-0,4)	0,9 (0,7-1,1)	2 (-1,5-5,8)	0,7 (0,5-0,8)	0,8 (0,2-1,3)	0,000
Eco Útero (cm)	2,4 (2,2-2,6)	3,4 (3,3-3,5)	3,3 (3-3,5)	3,9 (3,8-4,1)	4,2 (0,9-7,5)	3,9 (3,7-4)	4,4 (3,7-5)	0,000
Eco Ovario (cc)	0.9 (0,8-1)	1,5 (1,3-1,7)	1,7 (1,3-2)	2,4 (2,2-2,6)	3,3 (0-10)	2 (1,9-2,2)	3,9 (2-5,7)	0,000
LH/FSH basal	0,04 (0,02-0,06)	0,1 (0,03-0,17)	0,07 (0,04-0,1)	0,23 (0,16-0,30)	0,03 (0,03-0,03)	0,17 (0,11-0,22)	0,36 (0,12-0,59)	0,001
LH a las 3hs (U/L)	2,5 (1,7-3,1)	2,8 (1,9-3,7)	2,5 (1,7-3,3)	10,4 (8,5-12,3)	4,8 (0-64)	3,3 (2,6-4)	11,2 (1,5-20)	0,000
FSH a las 3hs (U/L)	25 (17-32)	18 (15-21)	14 (11-17)	16 (15-18)	8 (0-105)	15 (13-17)	17 (12-22)	0,003
LH/FSH a las 3 hs	0,1 (0,08-0,12)	0,18 (0,08-0,27)	0,18 (0,13-0,23)	0,71 (0,57-0,85)	0,46 (-1-2)	0,24 (0,18-0,29)	0,6 (0,15-1,1)	0,000

SP2/d2d3-149 *Gónadas - Pubertad*
PUBARQUIA PRECOZ EN UNA POBLACION PEDIATRICA
Freijo Martin, M.C.[1], Bertholt Zuber, M.L.[1], Naranjo Gonzalez, C.[1], Gomez Arce, A.[1], Perez Gomez, L.[1], Muñoz Cacho, P.[2].

[1] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. [2] Servicio Cantabro de Salud, Santander.

Resumen retirado por los autores.

SP2/d2d3-150 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD ADELANTADA Y AMENORREA PRIMARIA: UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE
Galán Bueno, L.[1], Esteban García, J.[1], Bartolomé Albistegui, M.J.[2], Moreno Carbonell, V.[1], Hernández Frutos, E.[1], Arribas Montero, I.[1].

[1] Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero. [2] Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Introducción
La pubertad adelantada se trata del inicio puberal entre 8 y 9 años en las niñas, considerada variante de la normalidad. Con frecuencia son valoradas y seguidas en Consultas de Endocrinología Pediátrica con el objetivo de asegurar un desarrollo puberal normal. La menarquia o edad de primera regla se produce en la mayoría de casos 2-3 años tras el inicio puberal. Nos encontramos ante una "pubertad incompleta" si pasan más de 5 años desde el inicio puberal y la menarquia o no ha habido menarquia con 16 años (amenorrea primaria).

Caso clínico
Paciente de 13 años, en seguimiento desde los 8 años y medio por inicio puberal adelantado. Tras 5 años de seguimiento y ante la presentación de un Tanner IV con ausencia de menarquia iniciamos estudio. Antecedentes personales sin interés. TD 150,2 cm ± 5 cm. Antecedentes familiares: sin interés. Madre: menarquia 11 años. Padre: desarrollo puberal 14 años. Exploración física: Peso: 47,8 kg (p39, -0,29 DE). Talla: 150 cm (p13, -1,16 DE). IMC: 21,24 % (p56, 0,16 DE). V. crec.: 3,1 cm/año: (p17, -0,96 DE). Estadio IV-V. Abdomen normal. Exploración ginecológica: genitales externos femeninos con labios mayores, menores y clítoris presentes. Meato urinario en posición inferior, sin introito vaginal. Estudio analítico-hormonal: FSH 3,39 mUI/ml. LH 2,33mUI/ml. 17-Beta-estradiol 135,3 pg/mL. Testosterona total 0,31 ng/mL. Ecografía ginecológica: Ovario derecho 45 x 13 mm con múltiples folículos. Ovario izquierdo 28x16 mm con folículos. No se visualiza útero. No se visualiza claramente vagina. Ecografía abdominal: sin alteraciones. RM abdómino-pélvica: se visualizan vejiga y recto sin que se aprecien útero ni vagina. Ovarios de morfología normal con quistes de pequeño tamaño. No otras alteraciones en pelvis. Fórmula cromosómica: sexo cromosómico femenino, 46 XX.

Diagnóstico
Síndrome De Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

Evolución
tras el diagnóstico descartan anomalías cardiacas, renales ni esqueléticas asociadas. En la actualidad no se plantea tratamiento quirúrgico por la edad de la paciente.

Comentarios
la amenorrea primaria tiene una incidencia del 0.1%. Dentro de su diagnóstico diferencial más habitual encontramos la disgenesia gonadal, el síndrome de Turner, el síndrome de Morris y el síndrome de Rokitansky, siendo este último la segunda causa más común de amenorrea primaria. Otros procesos a

descartar serían la presencia de un septo vaginal transverso, la agenesia vaginal distal aislada y el himen imperforado. El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser es una anomalía de la diferenciación sexual que afecta al desarrollo de estructuras Müllerianas y que cursa con aplasia o hipoplasia de útero y de los 2/3 superiores de vagina en mujeres con cariotipo 46XX, con caracteres sexuales secundarios normales, gónadas femeninas normofuncionantes y en presencia de un eje gonadotropo funcionante. Su incidencia de 1 de cada 4.000-5.000 mujeres y su etiología es desconocida. El síntoma de presentación más típico es la amenorrea primaria en mujeres de entre 15 y 17 años. El tratamiento pasa por la creación de una neovagina o en los casos que sea posible el uso dilatadores, que pueden dar buenos resultados.

Recomendaciones
ante una paciente con amenorrea primaria es fundamental la exploración de genitales externos, así como la realización de un cariotipo. Las pruebas de imagen deben realizarse en la mayoría de los casos pues resulta esencial para determinar la presencia o ausencia de útero y anejos. En nuestra paciente la existencia de un eje hormonal normal, cariotipo femenino, con la identificación de gónadas y la demostración de la ausencia de útero y vagina en las pruebas de imagen dieron con el diagnóstico. Dicho diagnóstico ha sido bastante precoz puesto que había presentado un inicio puberal adelantado. Estas pacientes requieren un abordaje multidiciplinar, incluyendo un correcto apoyo psicológico.

SP2/d2d3-151 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD PRECOZ Y QUISTES OVÁRICOS, ¿HAY QUE BUSCAR ALGO MÁS?

Tarjuelo García, I.[1], Rios Gómez, P.[1], Carrascón González-Pinto, L.[1], Cuscó Fernández, M.J.[1], Gonzalo Pascual, H.[1], López Capapé, M.[1].

[1] Hospital Universitario Sanitas La Moraleja, Madrid.

Introducción
Los quistes ováricos pueden desencadenar una pubertad precoz (PP) periférica y con frecuencia tienen regresión espontánea. Su asociación con manchas café con leche o lesiones óseas debe hacer sospechar un posible síndrome de McCune Albright (SMA). El SMA es una enfermedad multisistémica, poco frecuente, debida a una mutación somática en el gen que codifica la subunidad alfa de la proteína Gs (GNAS), resultando en una activación de la adenilciclasa en los tejidos afectos. Su fenotipo es muy amplio; siendo la triada clásica: PP periférica (manifestación más frecuente), lesiones cutáneas y displasia ósea. La aparición de las manifestaciones puede ser progresiva. Presentamos un caso de SMA con pubertad precoz periférica y displasia ósea sin afectación cutánea. Descripción del caso Niña de 6 años, sin antecedentes de interés, que inicia pubarquia y telarquia a los 4 años. Exploración física normal, sin lesiones cutáneas. Talla 123.5 cm (p78, según gráficas España 2010), con T. diana: p42 y velocidad de crecimiento (vc) en p80, Tanner III (S3P2), EO adelantada dos años y medio. Analítica con TSH normal, LH 1; y analítica con aumento de estradiol (29 pg/ml) persistiendo test de LHRH negativo (pico máximo LH 0,13 U/l). Se realiza serie ósea que pone de manifiesto techos orbitarios y región etmoidal engrosados en el lado izquierdo, dismetría de miembros inferiores, con alteración en la región subtroncantérica izquierda y cuello femoral izquierdos. Gammagrafía ósea informada como: displasia fibrosa poliostótica en fémur, tibia, húmero distal y tercio proximal de radio y cúbito izquierdos, hueso nasal, maxilar y esfenoidal izquierdos. En TAC se observa engrosamiento y alteración de la densidad ósea en vidrio deslustrado, displasia fibrosa en base de cráneo, órbita izquierda, peñascos y senos paranasales frontoetmoidales. Ante la displasia fibrosa poliostótica junto con la PP periférica se establece el diagnóstico de SMA. Se completa estudio con densitometría y valoración en Oftalmología y Otorrinolaringología (sin alteraciones). Y se realiza seguimiento clínico, analítico y ecográfico. Actualmente la paciente con 8 años de edad está asintomática, sin dolores óseos y no ha vuelto a presentar sangrado menstrual.

Conclusiones
El SMA se debe sospechar siempre en niñas con PP periférica, con quistes ováricos y/o menstruaciones cíclicas, incluso sin cumplir la triada clásica dado que su presentación puede ser evolutiva. Es aconsejable buscar la posible afectación ósea, para poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de dichas pacientes. Así como dirigir el estudio genético.

SP2/D2D3-152 *GÓNADAS - PUBERTAD*
QUISTES OVÁRICOS BENIGNOS COMO CAUSA DE PUBERTAD PRECOZ

Padín Vázquez, V.[1], Cepedano Dans, A.[1], Niño Grueiro, I.[1], Rey Cordo, L.[2].

[1] Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. [2] Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo.

Introducción
La pubertad precoz periférica (PPP) o pseudopubertad precoz se define como el desarrollo de caracteres sexuales secundarios en niñas menores de 8 años y se debe al aumento de esteroides sexuales sin activación del eje hipotalamo-hipofiso-gonadal. Mucho menos frecuente que la pubertad precoz central, puede ser de causa genética (síndrome

de McCune Albright, testotoxicosis) o adquirida. La PPP adquirida es secundaria al aumento de esteroides sexuales exógenos o endógenos. Una de las posibles causas de hiperestrogenismo endógeno en las mujeres son los quistes ováricos funcionales. Los quistes ováricos son raros en mujeres prepuberales (2-5%), pero son la causa más común de PPP siendo el 5% de quistes autónomos.

Caso clínico

Paciente mujer de 7 años derivada desde atención primaria a consulta de Endocrinología Pediátrica por sospecha de pubertad precoz. Como antecedentes personales destaca ptosis palpebral congénita izquierda sin otros antecedentes. No antecedentes familiares relevantes. A los 6 años 11 meses inicia telarquia bilateral progresiva y olor aprocrino y 3 semanas después sangrado vaginal autolimitado. En la exploración física se observa estadio puberal de Tanner II (S2, P1, Aa) y ptosis palpebral izquierda, no discromías cutáneas ni rasgos dismórficos. Se calcula velocidad de crecimiento situándose ésta en percentil 98. En control analítico tiene nivel de estradiol de 110,8 pg/dl con IGF1 e IGFBP3 en rango normal-alto (227,0 y 4,97 ng/ml respectivamente). El resto de parámetros analíticos (bioquímica con función hepatorrenal, hemograma, función tiroidea, prolactina, hormonas suprarrenales, 17-hidroxiprogresterona) se situaban en rango normal. Se realizó test de LHRH observándose una supresión de los niveles de FSH y LH. Se completó estudio con ecografía y resonancia abdominopélvicas que mostraban quiste anexial izquierdo de 2,5x1,4 cm, varios quistes pequeños en ovario derecho y endometrio proliferativo y radiografía de la mano con edad ósea acelerada en 1 año. Se solicitaron marcadores tumorales para descartar proceso tumoral (beta-hCG, alfafetoproteina y CA 125) que fueron normales. Dada la relación de los quistes ováricos autónomos recurrentes con síndrome de McCune Albright se solicitó serie ósea que descartó la presencia de displasia fibrosa ósea. Antes estos hallazgos y la sospecha de pubertad precoz periférica secundaria a quistes ováricos se mantuvo actitud conservadora. Se valora a la paciente a los 7 años 3 meses observándose una regresión de la telarquia sin nuevos sangrados, manteniendo una velocidad de crecimiento en percentil 99. Se repitió control analítico con disminución de los niveles de estradiol hasta 15,8pg /dl y ecográfico con desaparición de las imágenes quísticas. A los 7 años 6 meses se repite edad ósea manteniendo aceleración de 1 año y clínicamente se mantiene en un estadio prepuberal con una velocidad de crecimiento situada en percentil 60.

Conclusiones

- La pubertad precoz no dependiente de gonadotropinas es una entidad poco frecuente y puede ser genética o adquirida. - Una de las posibles etiologías son los quistes ováricos benignos funcionales que liberan estrógenos produciendo telarquia rápidamente progresiva, sangrado vaginal y elevación de estradiol con edad ósea normal o poco adelantada. - El diagnóstico se realiza con prueba de imagen junto con datos de laboratorio (elevación de estradiol con gonadotropinas indetectables). - El tratamiento es conservador. Suelen resolverse espontáneamente en 2-3 meses con regresión de la clínica tras normalización de los niveles hormonales. Se plantea cirugía en quistes grandes, si producen torsión ovárica o en caso de persistencia o aumento del tamaño de los mismos. - Si los quistes son recurrentes puede asociarse a síndrome de McCune Albright. - La exposición prolongada a estrógenos puede producir la maduración del eje hipotalamo-hipofiso-gonadal con inicio de una pubertad precoz central tras la resolución del quiste.

SP2/d2d3-153 *Gónadas - Pubertad*

SÍNDROME DE KALLMANN COMO CAUSA DE PUBERTAD RETRASADA: LA IMPORTANCIA DE LA ANAMNESIS

Díaz Martín, C.[1], Ontoria Betancort, C.[1], García De Pablo, I.[1], Portela Liste, A.[1].

[1] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción

El síndrome de Kallmann es una de las causas genéticas del hipogonadismo hipogonadotropo. Se debe a una secreción inadecuada de GnRH por una alteración en la etapa embrionaria en la que tiene lugar un defecto en la migración de las neuronas productoras de gonadotropinas desde su origen en la placoda olfatoria hacia el hipotálamo. Cursa con pubertad retrasada asociando habitualmente hiposmia o anosmia. Se trata de una enfermedad genética heterógenea, siendo KAL1 el gen más implicado en su patogenia. Su transmisión está asociada al cromosoma materno (locus Xp 22.3). También, aunque menos común, puede presentar una trasmisión autosómica dominante o recesiva. Se suele diagnosticar en la adolescencia y tiene mayor prevalencia en los varones.

Descripción del Caso / Evolución

Varón de 14 años y 6 meses que derivan a la consulta de endocrinología pediátrica por retraso puberal. Como antecedentes personales destaca agenesia de riñón izquierdo, criptorquidia bilateral intervenida, fusión radio-humeral derecha con acortamiento de la articulación y escoliosis. En sus antecedentes familiares destaca que un tío y un tío abuelo maternos presentaron retraso puberal, con escaso desarrollo testicular, ausencia de caracteres sexuales secundarios, ginecomastia y talla alta, sin tener descendencia ninguno de ellos. A la exploración

física destaca una talla baja (146.5 cm, -2.7 DE) y un retraso del desarrollo puberal (A1 P1 G1 con volumen testicular de 1 ml bilateral), con un pene de 6 cm (inferior a -2.5 DE). Se solicitan pruebas complementarias, incluyendo un estudio hormonal en el que se objetiva FSH y LH disminuidas (0.62 mUI/mL y 0.06 mUI/mL respectivamente), con valor de testosterona bajo (0.14 ng/mL), 17-beta estradiol y delta 4 androstendiona normales, cortisol levemente aumentado (20.6 mcg/dL) y IGF-1 205.4 ng/mL (p1, -2.33 DE). El cariotipo muestra una fórmula cromosómica 46XY. Con estos resultados se realiza un test β-HCG que es positivo, objetivándose un aumento de testosterona tras su administración, y una resonancia magnética en la que se observa una disminución global del tamaño de la hipófisis, sin lesiones focales, con hipotálamo dentro de la normalidad. La edad ósea se encuentra retrasada en 3.5 años. El estudio genético objetiva una alteración en hemicigosis del gen ANOS1 (variante c.914_915insA p. (Ser305Argsfs*2), la cual apoya el diagnóstico de síndrome de Kallmann. La madre es portadora de la misma alteración genética. Durante su seguimiento en las consultas de endocrinología pediátrica, a la edad de 15 años, se inicia tratamiento sustitutivo con testosterona a dosis de 50 mcg/mes que se ha ido aumentando progresivamente hasta la dosis actual de 150 mg/mes. Se ha observado una buena evolución con progresión en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

Conclusiones / Recomendaciones

El síndrome de Kallmann es una patología poco frecuente en nuestro medio. Se debe sospechar ante casos de hipogonadismo hipogonadotropo que asocien alteraciones en el olfato, por lo que la historia clínica adquiere una especial importancia. Puede asociar otros síntomas como ginecomastia, criptorquidia, micropene, labio leporino o fisura palatina, metacarpianos cortos o pie cavo, observándose algunos de éstos en el caso clínico descrito. En este paciente no se ha podido confirmar si existe alteración en el sentido del olfato. El diagnóstico debe realizarse de forma temprana para iniciar un tratamiento sustitutivo precoz que permita disminuir las consecuencias de esta patología, siendo la prueba de confirmación el estudio genético.

SP2/d2d3-154 *Gónadas - Pubertad*

TRATAMIENTO CON TRIPTORELINA Y SU EFECTO SOBRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Rodríguez Zaragoza, N.[1], Mansó Borràs, M.[1], Escolà Llop, M.[1], Hernández Herrero, M.[2], Terrades Mercader, P.[3], Feliu Rovira, A.[4].

[1] Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa. [2] Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. [3] Pius Hospital de Valls, Valls. [4] Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

Introducción / objetivos

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios: telarquia en niñas <8 años y aumento de volumen testicular >4cc en niños <9 años. Ocurre en 1/5000-10000 niños con predominio del sexo femenino (20:1 varón). Existen análogos sintéticos de hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH), siendo de los más utilizados la triptorelina, que demuestran evitar la progresión puberal, aunque existe un posible aumento índice de masa corporal (IMC) como efecto secundario. Nuestro objetivo principal es evaluar el efecto de la Triptorelina sobre el IMC y la velocidad de crecimiento (VC) durante el primer año. Secundariamente, describir las características clínicas, analíticas y radiológicas al diagnóstico de PPC.

Métodos

Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas de pacientes en tratamiento con triptorelina (100mcg/kg/28días) en nuestras consultas externas de pediatría durante el periodo 2009-2019. Registramos al diagnóstico: edad, talla, peso, IMC y VC, en DE, calculadas en base a grupo madurador precoz según Millenials'Growth: Estudio longitudinal de crecimiento-Barcelona 1995-2017. También edad ósea (EO)(Greulich y Pyle), ecografía ginecológica y hallazgos en la resonancia magnética craneal (RNM). Los cambios debidos al tratamiento fueron evaluados mediante T-student para muestras apareadas. Consideramos significativo p<0,05. Análisis estadístico mediante SPSS 19.0.

Resultados

Analizamos 25 pacientes (100% niñas) diagnosticadas de PPC con indicación de aGnRH. Edad media al inicio del tratamiento de 7años-8meses, peso 31,6kg (+1,1±1,0DE), talla 133cm (+0,9±1,3DE) y IMC 17,8kg/m^2 (+0,6± 0,96DE). La EO media al diagnóstico fue de 2 años superior a la cronológica (9 años y 4 meses). VC de 9,4 cm/año (+1,4± 1,8DE). La mediana de LH y FSH basal al diagnóstico fue de 0,25U/L (Rango=0,1-4,4) y 3,45U/L (Rango=1,3-9,5) respectivamente. Indicado el test de Luforan al 40% (n=10) siendo patológico en 80% (LH>7UI/L). Realizamos ecografía ginecológica al 75% de las pacientes de las cuales el 61% (n=11) presentaba cambios puberales (tamaño uterino >35mm, relación cuerpo/cuello uterino >1, volumen ovárico >2cc). Un 16,8% de las pacientes presentó alteraciones en RNM: hamartoma hipotalámico(n=1), quiste pineal(n=1), quiste aracnoideo(n=1), Síndrome Dandy-Walker(n=1). Al año de tratamiento se objetiva un descenso de la VC de -2,4DE (p<0,0001) y un incremento del IMC de +0,2DE (p=0,009).

Conclusiones

La disminución de la VC al año de tratamiento junto con la regresión de los caracteres sexuales secun-

darios (sobretodo el volumen mamario) puede ser de utilidad para la monitorización de la correcta respuesta al tratamiento con triptorelina. La elevación del IMC durante el tratamiento plantea la necesidad de efectuar un seguimiento del mismo así como establecer recomendaciones higiénico-dietéticas saludables para prevenir el sobrepeso y obesidad. Según las referencias bibliográficas, podemos remarcar la necesidad de individualizar la indicación del tratamiento frenador de la pubertad, sabiendo sus posibles efectos colaterales y que su eficacia en cuanto a mejorar el pronóstico de talla final parece disminuir mucho con la edad, siendo evidente que las niñas por encima de 8 años no les mejora el pronóstico de talla final. Siendo claramente eficaz en menores de 6 años o en PPC rápidamente progresiva.

SP2/d2d3-155 *ADS*

ASPECTOS CLÍNICOS ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Diez Lopez, I.[1], Cancela Muñoz, V.[2], Nuñez Rodriguez, F.J.[3], Vilallon Ferrero, F.[2], Gonzalez Temprano, N.[2].

[1] OSI Araba - UPV/EHU - Pediatría, Vitoria. [2] OSI Donosti - HU Donosti, San Sebastian. [3] OSI Basurto - HU Basurto, Bilbao.

Las alteraciones de la diferenciación sexual producen un desarrollo sexual diferente en los menores y su manejo ha sufrido una evidente transformación tanto a nivel asistencial como social, gracias a una perspectiva de género inclusiva y basada en la diversidad. Desde la publicación del Consenso Internacional de 2006 y el protocolo de actuación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica actualizado en 2011, son muchos los cambios a nivel asistencial que se han ido incorporando en nuestra práctica clínica diaria.

Objetivos

Recopilación de diferentes variables clínicas que nos permitan acercarnos a la diversidad existente en estas entidades.

Material y método

Estudio descriptivo de los datos clínicos mediante revisión retrospectiva de las historias clínicas de cada paciente por su endocrinólogo de referencia, previo consentimiento escrito de las familias implicadas. Se incluyeron un total de 67 pacientes en edad pediátrica, todos ellos a día de la recogida de datos se encontraban en seguimiento por los servicios de endocrinología pediátrica participantes en el estudio y su diagnóstico se llevó a cabo entre el 2006 y el 2019.

Resultados

4 pacientes iniciaron el proceso diagnóstico a partir de los 11 años - diagnósticos tardíos, que se dieron en época puberal, corresponden a un paciente con Síndrome de Turner (45 XO), dos pacientes con Síndrome de Klinefelter (47XXY; 46XY/47XXY) y un paciente con Disgenesia Gonadal Mixta (46 45% XY/55% XX). Por otra parte, la mayoría de diagnósticos se han podido especificar durante la infancia (52%). Aunque el estudio se inicie desde el nacimiento en casi el 50% de los pacientes, sólo en un 25% se pudo obtener un diagnóstico genético en primer año de vida. Todos los pacientes se pudieron definir genéticamente y catalogarse dentro de la clasificación vigente según el tipo de DSD que presentaban dentro de la edad pediátrica. Género asignado: Solo a un paciente se le asignó un género opuesto con el que actualmente se identifica. Diagnóstico y tratamiento prenatal: En ninguno de los casos incluidos en el estudio se llegó al diagnóstico de la entidad en época prenatal ni se ofreció a las familias el tratamiento prenatal de Dexametosana materna Aspectos genéticos: DSD 46 XY: 9 casos DSD 46 XX: 23 casos DSD cromosómicas: 34 casos Otros: 3 pacientes con diagnósticos genéticos fuera de la clasificación vigente: dos de ellos con 47XYY y uno con isocromosoma brazo corto cromosoma Y en mosaico Se ha recogido el estadio Prader en el que cada paciente fue clasificado según su endocrinólogo/a de referencia en la primera consulta de endocrinología pediátrica.

Estadio Prader	Frecuencia	%
Prader I	8	12%
Prader II	5	7,5%
Prader III	10	15%
Prader IV	5	7,5%
Prader V	5	7,5%
No procede/normalidad	34	50%

En nuestra muestra se han descrito 26 casos con alteraciones en la morfología de genitales externos, siendo casi el 40% de los pacientes incluidos. Si clasificamos este desarrollo diferencial en los genitales externos según los criterios de Prader, conseguiríamos la siguiente distribución: Prader I (5), II(3), III(9), IV(5) V(2), NP (2)

Conclusiones

No todas las entidades clasificadas como Intersexualidades/DSD cursan con diferencias morfológicas en los genitales externos, 2n 50% de las entidades asignar un estadio Prader no procede pues sus genitales externos habrían completado una diferenciación genital completa. La misma EF no conlleva un estadío Prader definido, existiendo una gran variabilidad entre el estadío Prader otorgado y la exploración física real. No creemos que este método de estadiaje sea el idóneo para la clasificación clínica de estas entidades.

SP2/d2d3-156 *ADS*

ASPECTOS QUIRÚRGICOS Y SATISFACCION DEL PROCEDIMIENTO BIOSANITARIO MULTICÉNTRICO EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Cancela Muñoz, V.[1], Núñez Rodríguez, F.J.[2], Vilallón Ferrero, F.[1], González Temprano, N.[3], Diez-Lopez, I.[4].

[1] OSI Donosti, San Sebastian. [2] OSI Basurto, Bilbao. [3] OSI Donosti, Donosti. [4] OSI Araba - UPV, Vitoria.

Las alteraciones de la diferenciación sexual producen un desarrollo sexual diferente (DSD) en los menores y su manejo ha sufrido una evidente transformación tanto a nivel asistencial como social, gracias a una perspectiva de género inclusiva y basada en la diversidad.

Objetivos

Recopilación de variables clínicas enfocadas al abordaje quirúrgico realizado y de satisfacción sobre el proceso diagnóstico-terapéutico vivido en estos menores y sus familias, atendiendo especialmente la experiencia personal durante el proceso quirúrgico.

Material y método

Estudio descriptivo de los datos clínicos mediante revisión retrospectiva de las historias clínicas. Se incluyeron un total de 67 pacientes en edad pediátrica. Se realizaron encuestas sobre satisfacción del proceso asistencial a los menores y sus familias, recopilando un total de 24 encuestas. Se optó por una escala de valoración simple de 5 items: resultado pésimo, malo, aceptable, bueno o excelente. De cada apartado se excluyeron los items en blanco.

Resultados

La edad de inicio del estudio fue durante los primeros 12 meses de vida en la mitad de los pacientes, consiguiendo en este rango de edad un 25% de diagnósticos genéticos específicos. El rango de edad donde se logra identificar el diagnóstico genético en más de la mitad de los pacientes es durante su infancia (1-6 años de edad). Alteraciones nefro-urológicas asociadas: Todos son completamente continentes. Eeflujo vesico-ureteral en el 9% de los casos (6 pacientes) Alteraciones ginecológicas y gonadales: Alteraciones vagino-uterinas 35%, la mayoría (22 pacientes) de seno urogenital. Dos casos se han descrito alteraciones a nivel uterino (hemiútero y anejo unilateral). 10% de maldescenso testicular asociado y tres casos con tejido testicular ecográficamente anómalo (desestructuración ecográfica o microcalcificaciones). 7 casos de cintillas ováricas Tratamiento quirúrgico: 27% han sido intervenidos en alguna ocasión a causa de su condición intersexual o por patología relacionada con su desarrollo sexual diferente, con un total de 51 intervenciones realizadas durante el periodo a estudio. Un 65% requirió un solo procedimiento y un 27% han requerido algún otro procedimiento quirúrgico durante la edad pediátrica. Se objetivaron complicaciones postoperatorias en 18 pacientes. Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) 7 pacientes se realizó cirugía genital durante su infancia (30%). Se clasificó el resultado final según las apreciaciones subjetivas del profesional según la escala de 5 items previamente descrita, valorándolo bueno-excelente en el 50% de los casos. Encuestas de satisfacción del proceso vivido: El rango de edad de los menores participantes es de 1-20 años, moda de 9 y 10 años. Más del 70% de los encuestados consideraron la información recibida como buena-excelente. El 90% consideraron su apariencia corporal/genital como buena-excelente. El 80% de las familias encuestadas están conformes con la información médico-quirúrgica recibida sobre las posibles opciones de tratamiento (catalogándola de buena-excelente en un 50% de los casos). De entre los pacientes quirúrgicos, el 83% lo cataloga el resultado quirúrgico de la cirugía genital dentro del rango aceptable-excelente (el 50% como bueno-excelente) resultados concordantes con los expresados por su cirujano/a de referencia. El 75% valora positivamente la ayuda recibida para los trámites administrativos, el 78% y el 65% respectivamente considera buena-excelente la información recibida y el acompañamiento en la toma de decisiones. En contraposición, destaca la valoración al apoyo psicológico recibido, ya que en este campo el 40% lo cataloga de pésima y otro 40% como buena-excelente.

Conclusiones

Son escasos los procedimientos quirúrgicos mayores necesarios en estas entidades, siendo la mayoría procedimientos mínimamente invasivos con objetivos diagnósticos. La cirugía genital tiene unos porcentajes de complicaciones no despreciables, por lo que abogamos por la información detallada de cada procedimiento y el apoyo psicológico a menores y/o familias como principal punto de mejora.

SP2/D2D3-157 *ADS*

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE 46, XY: EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR MEDIANTE LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Mora Palma, C.[1], Guerrero Fernández, J.[2], Carcavilla Urquí, A.[2], Del Pozo, Á.[3], Salamanca Fresno, L.[4], Barreda Bonis, A.C.[4], Sentchordi, L.[5], Santos Mata, M.Á.[6], Lacamara, N.[7], Bueno Lozano, G.[8], Güemes, M.[9], Villalba Castaño, C.[10], Fernández Cancio, M.[11], González Casado, I.[12].

(1) Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente (UMDSD)., Madrid. (2) Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente (UMDSD).Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid., Madrid. (3) Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid. Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBER) de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Madrid. , Madrid. (4) Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid., Madrid. (5) Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid, Madrid. (6) Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital de Jerez. Cádiz., Cádiz. (7) Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid, Madrid. (8) Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza, Zaragoza. (9) Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid., Madrid. (10) Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo., Toledo. (11) Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBER) de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Madrid Laboratorio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d´Hebron. Barcelona, Barcelona. (12) Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid, Madrid. (13) Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz (HULP). Madrid. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente (UMDSD). Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBER) de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Madrid, Madrid.

Introducción

El Desarrollo Sexual Diferente (DSD) engloba a un amplio espectro de patologías originadas por alteraciones en alguna de las etapas de la diferenciación sexual. Se clasifican según su cariotipo: DSD debido a cromosopatías de los cromosomas sexuales, DSD 46, XY y DSD 46, XX. Hasta el momento se han identificado aproximadamente 74 genes asociados al DSD. Objetivo: Identificar el defecto molecular en una cohorte de 90 pacientes con DSD 46,XY mediante tecnologías de secuenciación masiva.

Métodos

Se realiza secuenciación masiva (NGS, "Next Generation Sequencing") mediante un panel dirigido de diseño propio (DSDSeqv1.0/v2.0 incluyen 111 y 138 genes respectivamente, y 3 regiones reguladoras) en la plataforma NextSeq. Secuenciación masiva del exoma (WES) de 18 tríos familiares (índice y padres) en casos clínicamente relevantes sin diagnóstico genético-molecular mediante el panel DSDSeqv1.0/v2.0. Análisis de patogenicidad mediante herramientas bioinformáticas y frecuencias alélicas con gnomAD. Validación de las variantes observadas por secuenciación Sanger, MLPA o SNP-array. Estudio de cosegregación familiar (si familiares disponibles). Clasificación de las variantes según las recomendaciones del ACGM (The American College of Medical Genetics and Genomics).

Resultados

Identificamos la base molecular en 20 casos de DSD 46,XY (19 mediante panel DSDSeq y 1 por WES) y variantes de significado incierto (VUS) en 36 casos DSD 46,XY (30 mediante el panel NGS y 6 por WES). Se clasifica la cohorte según el aspecto de los genitales externos al nacimiento (femenino/ambiguo/masculino). En la cohorte con genitales femeninos (n=22), identificamos la causa molecular en 11 (AR, NR0B1, SRY, NR5A1, WT1, NR0B1) y VUS en cinco casos. En el grupo con genitales ambiguos (n=15), identificamos variantes patogénicas en cinco (SOX9, NR5A1, POR, SRY), mientras que en siete casos observamos VUS. En la cohorte con genitales masculinos y/o anomalías genitales congénitas (criptorquidia y/o hipospadias y/o micropene) (n=53), identificamos la causa molecular en cuatro (AMHR2, NR5A1, AR) y VUS en 23 de los casos.

Conclusiones

Identificamos variantes patogénicas en el 21.1% de nuestra cohorte con DSD 46, XY, y VUS en el 33%. En los casos con fenotipo femenino establecemos una correlación genotipo-fenotipo en el 50%, en los casos con fenotipo ambiguo en el 33.3% y en los masculinos en el 7.5%. Por lo tanto, a mayor severidad clínica, mayor probabilidad de diagnóstico molecular. En los casos donde se han identificado VUS o genes candidatos, se requieren estudios funcionales para determinar la posible patogenicidad de dichas variantes y su implicación en la diferenciación sexual humana. No detectamos variantes en el 45.9% de los DSD 46 ,XY esto puede deberse a alteraciones en regiones no codificantes, a un posible mosaicismo genético, a la participación de otros tipos de herencia (oligogénica) o a factores exógenos (medioambientales, prematuridad…).

SP2/d2d3-158 *Hipotálamo-Hipófisis*
DÉFICIT COMBINADO DE HORMONAS HIPOFISARIAS. REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Gómez Díaz, D.(1), Molina Suárez, R.(1).

(1) Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción

El déficit combinado de hormonas hipofisarias

(DCHH) puede ser congénito o adquirido y suele producirse como consecuencia del tratamiento de tumores intracraneales, entre los que predomina el craneofaringioma. Es necesario un diagnóstico precoz para poder instaurar tratamiento hormonal sustitutivo lo antes posible.

Descripción del Caso
Se presentan 5 pacientes diagnosticados de DCHH en nuestro centro en los últimos 5 años:

- Paciente 1: Niña de 5 años y 9 meses con poliuria, polidipsia y nicturia de varios meses de evolución. Osmolaridad urinaria (Osm u) basal 150 mOsm/kg y osmolaridad plasmática (Osm p) 290 mOsm/kg. Ante la sospecha de diabetes insípida central (DIC) se inicia desmopresina sublingual. En iRM craneal se objetivan datos compatibles con neurohipofisitis linfocítica, descartándose hipofisitis autoinmune (niveles normales de IgG4 y Acs. anti-PIT 1 negativos). A los 8 años y 6 meses se inicia levotiroxina por hipotiroidismo central (T4L 0.63 ng/dl y TSH inhibida). A los 10 años y 7 meses se realiza biopsia de lesión hipofisaria objetivada en último control radiológico, con diagnóstico anatomo-patológico de adenoma hipofisario. Pendiente de valorar inicio de tratamiento con GH (IGF-1 disminuida y estancamiento de talla).

- Paciente 2: Niño de 5 años y 5 meses diagnosticado de DIC (Osm u basal 80 mOsm/kg y Osm p 282 mOsm/kg) en tratamiento con desmopresina sublingual. En la iRM craneal se objetiva engrosamiento nodular del tallo hipofisario, compatible con histiocitosis de células de Langerhans. A los 6 años se inicia levotiroxina por hipotiroidismo central (T4L 0.66 ng/dL, TSH normal e inhibida posteriormente) y, a los 6 años y 9 meses, se inicia tratamiento con GH por talla baja secundaria a déficit de GH. A los 7 años y 5 meses se produce la normalización del tallo hipofisario y desaparición del engrosamiento que aparecía en los estudios previos, a pesar de lo cual mantiene tratamiento para el déficit hormonal.

- Paciente 3: Adolescente mujer de 13 años con pérdida de agudeza visual progresiva desde hace 2 años. En iRM craneal se visualiza imagen compatible con craneofaringioma, siendo intervenida sin incidencias mediante la extirpación del mismo junto a glándula hipofisaria. En el postoperatorio inmediato, presenta hiponatremia (123 meq/L), poliuria y Osm u disminuida que precisan desmopresina e hipotiroidismo central (T4L 0.57 ng/dL y TSH inhibida) tratado con levotiroxina. En el momento actual recibe además tratamiento sustitutivo con hidrocortisona oral (8 mg/m2/día) tras objetivarse cortisol basal 1.14 mcg/dL y ACTH basal inhibida.

- Paciente 4: Niña de 6 años y 8 meses con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias secundaria a meningoencefalitis neumocócica. En tratamiento con levotiroxina, sin precisar ya desmopresina (autocontrol mediante ingesta hídrica) ni hidrocortisona. En la exploración destaca Tanner 2 (S2P1Aa), por lo que se solicita test de LHRH (patológico, pico LH 7) y edad ósea (adelantada), iniciándose tratamiento con análogos de GnRH. A los 9 años y 9 meses fallece como consecuencia de una pancreatitis aguda con shock séptico secundario.

- Paciente 5: Niña de 6 años y 1 mes intervenida de glioma hipotálmo-hipofisario (oligodendroglioma grado II), con múltiples secuelas secundarias al tratamiento recibido (cirugía, radioterapia local y quimioterapia), entre las que se encuentra la DCHH, trastorno de conducta e hidrocefalia. En tratamiento con levotiroxina, desmopresina sublingual e hidrocortisona oral, con control parcial a nivel hormonal. A los 13 años fallece como consecuencia de las complicaciones derivadas de su patología de base.

Conclusiones
El DCHH requiere tratamiento a nivel de varios ejes hormonales (TSH, ADH, GH, ACTH, FSH/LH...). En los últimos 5 años, nuestros pacientes con DCHH han tenido etiologías diversas (neumonía neumocócica, tumores intracraneales, neurohipofisitis e histiocitosis), sin precisar en todos los casos tratamiento sustitutivo con hidrocortisona.

SP2/d2d3-159 *Hipotálamo-Hipófisis*
DETERMINANTES GENÉTICOS DEL HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO: EN RELACIÓN CON DOS CASOS

Álvarez Fernández, M.L.[1], Rodriguez-Contreras, J.[2], Regueras Santos, L.[3], Del Pozo, A.[4], González Casado, I.[5], Campos Barros, Á.[6].

[1] Complejo Asistencial Universitario de León, León. [2] INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y Centro de Salud de Galapagar, Madrid. [3] Servicio de Endocrinología pediátrica del Complejo Asistencial Universitario de León, León. [4] INGEMM, IdiPAZ Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid. [5] Servicio de Endocrinología pediátrica del Hospital Universitario La Paz, Madrid. [6] INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid.

Introducción
El hipopituitarismo congénito es una patología compleja e infrecuente. Entre sus causas, se incluyen la patología perinatal y las alteraciones genéticas. Los genes más comúnmente descritos son *PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4 y HESX1*. Sin embargo,solo un porcentaje muy bajo de los pacientes estudiados muestran alteraciones en alguno de estos ge-

nes que puedan explicar su fenotipo. Nuestro objetivo es describir las alteraciones genéticas de dos pacientes con hipopituitarismo congénito en nuestro centro.

Caso 1
Niño de 7 años y 5 meses remitido por panhipopituitarismo. Hospitalizado en período neonatal por convulsiones tónico-clónicas y al mes de vida por hipoglucemia sintomática realizándose estudio hormonal compatible con deficiencia hormonal múltiple. Asocia polidactiliapostaxial y microgenitosomía. Realizada RMN con ausencia de glándula y tallo hipofisario e hipodesarrollo de la silla turca. Se inicia tratamiento al diagnóstico con fenobarbital, levotiroxina e hidrocortisona. Al año de vida se inicia tratamiento con rhGH, con buena respuesta. Se solicita estudio molecular de los genes *PROP1, POU1F1, LHX4, HESX1* que fue negativo. Se repite mediante panel de NGS (HIPOPITV3; 310 genes) a los 8 años de vida encontrándose una variante patogénica de novo, NM_005270 .4(GLI2):c.3670C>T, p.(Gln1224*), en GLI2 en heterocigosis., compatible con un diagnóstico de síndrome de Culler-Jones. Las variantes patogénicas de GLI2 descritas en la literatura aparecen asociadas a un fenotipo de hipopituitarismo congénito de expresividad muy variable y penetrancia incompleta que puede verse modificado por la herencia oligogénica de otras variantes en genes que participan en las distintas vías de señalización que intervienen en el desarrollo embrionario del hipotálamo e hipófisis. En nuestro caso se identificaron además dos variantes "missense" de significado incierto (VUS) en el gen *MYO9B* (NM_004145.3 (MYO9B): c.2320C> T, p.(Arg774Cys) y NM_004145.3 (MYO9B):c.3443G>A, p.(Arg1148His), de origen paterno. *MYO9B* se expresa en la hipófisis y ha sido recientemente relacionado con la etiología de la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH).

Caso 2
Niño de 9 meses con micropene y ambigüedad genital, estancamiento ponderoestatural y fenotipo peculiar. En estudio inicial presenta cariotipo 46 XY, valores disminuidos de IGF-1, IGFBP-3 y alfa-1-antitripsina e hipotiroidismo, iniciándose tratamiento con levotiroxina. Se completa el estudio con ecografía testicular, que es normal, y prueba de estimulación con betahCG, con respuesta adecuada. A los 17 meses de vida se detecta un déficit hormonal combinado siendo diagnosticado de panhipopituitarismo. En RMN cerebral se observa displasia de tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica, agenesia de silla turca y adenohipófisis, así como hipoplasia de cuerpo calloso y de arteria carótida interna derecha intracraneal. Se asocia al tratamiento rhGH, con buena respuesta. Se solicita estudio molecular a los 12 años de vida mediante panel de NGS HIPOPITV3, presentando agrupación de 5 variantes heredadas desde ambas ramas, potencialmente relevantes para el fenotipo clínico: una variante patogénica NM_018077.2 (RBM28):c.1861C>T, p .(Gln621*), en *RBM28*, en heterocigosis (origen paterno) y 4 variantes "missense" de significado incierto con elevada predicción de patogenicidad en los genes *CRIM1* (origen paterno), y *SLC9A3R1, DISP3 y PAX6* (las tres de origen materno). *RBM28* ha sido relacionado con la etiología de la *DCHH* (Spiegel R et al., 2010);*SLC9A3R1, CRIM1 y DISP3* participan en las vías de señalización Wnt/b-catenin, BMP/TGF-beta y SHH, respectivamente, que regulan el desarrollo embrionario hipotálamo-hipofisario. Si bien ninguna de las variantes identificadas, pueden por sí mismas, explicar el fenotipo clínico del paciente, es posible que su efecto acumulado sobre las múltiples vías implicadas en el desarrollo hipotálamo hipofisario haya contribuido a su etiología.

Comentarios
El amplio espectro fenotípico del hipopituitarismo congénito es probablemente consecuencia de la complejidad genética subyacente a su etiología. En nuestro estudio, dos de los pacientes presentaron alteraciones genéticas poco comunes respaldando en parte la hipótesis de herencia compleja no mendeliana del hipopituitarismo congénito.

SP2/d2d3-160 *Hipotálamo-Hipófisis*
DIABETES INSIPIDA SIN POLIDIPSIA

Torrabías Rodas, M.[(1)], Roca Saladrigues, N.[(1)], Nunes Cabrera, T.F.[(1)], Ruiz, M.[(1)], Sellarès, E.[(1)], Viñolas, M.[(2)].

[(1)] Hospital Universitari de Vic, Vic. [(2)] Hospital Universitari Vic, Vic.

Introducción
La diabetes insípida es la enfermedad producida por la ausencia o resistencia a la hormona antidiurética, con la consiguiente poliuria, aumento de osmolaridad plasmàtica y una inapropiada osmolaridad urinaria disminuïda. Pero en pacientes con alteraciones cerebrales que afecten el centro de la sed, con adipsia o hipodipsia, puede no evidenciar-se la polidipsia dificultando su diagnóstico y demorando su tratamiento.

Descripción del Caso / Evolución
Niña de 10 años con hidrocefalia congénita secundaria a quiste aracnoideo, con vàlvula de derivación ventriculo-peritoneal, que en anàlisis de rutina se objetiva hipernatremia de 164 mEq/l. Revisando la historia presenta hipernatremia des de hace 7 años. Se solicita a la paciente aumentar la ingesta de líquidos persistiendo hipernatremia (Na 153 mEq/l, osmolaridad 319 mOsm/kg), con función renal normal, sin dislectrolitemias, con osmolaridad plas-

màtica 319 mOsm/kg y urinaria de 172 mOsm/kg y vasopresina disminuída 0.8 pg/ml. Se realiza test de restricción hídrica con desmopresina obteniendo osmolaridades urinarias basal, postrestricción hídrica y postdesmopresina de 468à589à831 mOsm/kg respectivamente (aumento >50%), orientándose como una diabetes insípida central incompleta. Se indica tratamiento sustitutivo con desmopresina nasal 10 mcg/día. A los 7 días consulta por convulsión tonico-clónica con somnolencia posterior, refierndo la familia administración de 20 mcg/d de desmopresina. Natremia de 140 mEq/l, se descarta papiledema, se realiza TAC craneal sin cambios respeto al anterior de 2 mesos antes. Se orienta como intoxicación acuosa, se suspende desmopresina para reiniciarse posteriormente a 5 mcg/dia bajo monitorización clínica y analítica manteniendose natremia de 138 sin presentar más incidencias. Pendiente realización de RMN hipofisaria.

Conclusiones / Recomendaciones

En pacientes con patología cerebral que puede afectar el centro de la sed, que presenten hipernatremia persistente, aún en ausencia de polidipsia, debe descartarse diabetes insípida. En su tratamiento con desmopresina debe conocerse el riesgo de sobredosificación pudiendo presentar convulsiones, disminución del nivel de conciencia y edema cerebral.

SP2/d2d3-161 *Hipotálamo-Hipófisis*

EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA Y ALTERACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS A LARGO PLAZO TRAS UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Ríos Muñoz, A.[(1)], Medina, J.[(1)], Valls, A.[(1)], Casano Sancho, P.[(1)].

[(1)] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

Objetivos

La prevalencia descrita de hipopituitarismo en población pediátrica tras traumatismo craneoencefálico (TCE) varía de 5-57% en estudios publicados, el más frecuente déficit de hormona de crecimiento (GH), seguido del gonadal, ACTH y tiroides. Sin embargo, los datos en población pediátrica a largo plazo son limitados y su repercusión en recuperación y calidad de vida no están descritos. Por lo que en este estudio, nos planteamos los siguientes objetivos: Conocer la prevalencia de disfunción hipofisaria y/o alteraciones metabólicas a largo plazo tras TCE Describir la evolución de alteraciones hormonales detectadas 12 meses post-TCE Relacionar alteraciones endocrinas actuales con variables auxológicas, síntomas clínicos, alteraciones metabólicas y/o impacto en calidad de vida.

Material y metodología

Estudio prospectivo descriptivo, en que se reevalua en 2019 a pacientes que fueron estudiados entre 2007-2012, tras12 meses de haber sufrido TCE (grave, moderado o leve con fractura, según Glasgow). En protocolo inicial: ≤6 años (n=14), evaluados con perfil hormonal-metabólico basal; ≥6 años (n=23), evaluación con test de estimulación (glucagón (GH/Cortisol) + Megatest (clonidina-GH + Procrin-GnRH)) [2]. Estudio actual: visita presencial, cuestionario clínico (Endocrine Society Clinical Practice Guideline)[3]. Variables auxológicas, Tanner y edad ósea (EO); variables analíticas (8 am): cortisol, TSH, T4L, PRL, IGF-1, LH, FSH, estradiol/testosterona, osmolaridad sérica/urinaria, ionograma; glucemia, insulina, perfil lipídico. Se utilizaron dos test de calidad de vida: 1)EQ-5D-5L(>12 años), EQ-5D-Y(<12 años), incluida Escala-Visual-Analógica (EQ-VAS); y 2)Qol-AGHDA.

Resultados

De 37 pacientes iniciales, 18 son reevaluados. Edad: rango 11-28 años, 14/18 hombres. Tiempo transcurrido desde TCE 11,2 ± 0,9 años. Gravedad TCE: 14 severo, 3 moderado, 1 leve. Evaluación a los 12 meses post TCE: en ≤6 años no se describieron alteraciones clínico-analíticas; >6 años, presentaron GH <10 ng/ml en dos test 34% de pacientes. Uno de ellos con afección de velocidad de crecimiento, se diagnostica de déficit GH y recibe tratamiento con rGH (aunque debe suspenderse por crecimiento de quiste cerebeloso). EL índice de masa corporal (IMC) aumentó significativamente a los 12 meses en el grupo con tests de GH patológicos respecto grupo con tests normales. (*P=0.008*).[2] Evaluación actual: 15/18 refirieron de 2- 12 síntomas compatibles con hipopituitarismo. Talla actual media: -0,53 ± 0,74 DE; talla ajustada a TMP: 0,08 ± 0,8 DE (2/18 diferencia >-1,5 DE); peso: -0,38 ± 0,86 DE; IMC: -0,21 ± 0,80 DE. Velocidad de crecimiento en rango normal en 17/18 pacientes. Diferencia entre IMC actual respecto al posterior al TCE: -0,63 ± 1,10 DE. Seis pacientes que habían aumentado IMC tras TCE lo normalizan. Diferencia edad cronológica/E.O:+ 6 meses ± 8 meses. Doce pacientes postpuberales, 5 puberales (Tanner II-IV), 1 prepuberal. Edad media inicio pubertad 11,23 ± 1,2 años (rango 9-13). No se recoge ningún caso de pubertad precoz, o retrasada o hipogonadismo. Evaluación calidad de vida, índice de salud EQ-5D 0,88 ± 0,12 (referencia poblacional 0,97-0,975); EQ-VAS 81 ± 15,7 (referencia poblacional 85,3-88,2); Qol-AGHDA 6,7 ± 4,7 (referencia poblacional 5,3-5,7). Respecto perfil hormonal-metabólico: hiperprolactinemia 4/18, hipoprolactinemia en 1/18, dislipidemia 1/18. No se constatan otros déficits hipofisarios, salvo déficit GH ya descrito. No se observan relación estadística en cuanto a test de calidad de vida, síntomas o alteraciones hormonales.

Conclusiones
La mayoría de pacientes presentan evaluación hormonal basal normal. Las alteraciones en test de estimulación iniciales no se correlacionan con déficits posteriores. A pesar que 80% de pacientes refieren sintomatología sugestiva de déficits hipofisarios, no se correlacionan con alteraciones analíticas El crecimiento y pubertad se desarrolla de forma normal en todos, menos en uno. 33% de pacientes presentan alteraciones endocrinometabólicas. La sintomatología referida y puntuación en calidad de vida, no tuvieron relación con deficiencias hormonales.

SP2/d2d3-162 *Hipotálamo-Hipófisis*
HIPOTIROIDISMO CENTRAL ASOCIADO A DEFICIENCIA DE IGSF1. VARIABILIDAD DE SU EXPRESIÓN FENOTÍPICA EN UNA FAMILIA
Ayala Solano, M.A.[(1)], Biagetti Biagetti, B.[(1)], Valenzuela Palafoll, M.I.[(1)], Campos Martorell, A.[(1)], Clemente León, M.[(1)], Yeste Fernández, D.[(1)].

[(1)] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción
El hipotiroidismo congénito de origen central hipotalámico o hipofisario pertenece a un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por la disminución de la síntesis, secreción o bioactividad de la hormona Tirotropina (TSH) resultando en una deficiente estimulación de la glándula tiroides con hormonas tiroideas periféricas disminuidas. Puede ser aislado o combinarse con otras deficiencias de hormonas hipofisarias. Se han identificado mutaciones y/o deleciones en diferentes genes como TSHB y TRHR que codifican para la subunidad B de la TSH y en el receptor de TRH. Defectos en el gen IGSF1 (Immunoglobulin Superfamily Member 1) son la causa genética más frecuente de hipotiroidismo central y han sido descritos asociados a macroorquidismo, obesidad, retardo psicomotor, retardo puberal, hipoprolactinemia (60%), déficit de GH (15 %), hipocortisolismo e hipoplasia tiroidea.

Descripción de los pacientes
Caso índice: Paciente varón de 18 años 4 meses, en seguimiento endocrinológico por obesidad severa desde la etapa lactante y retardo psicomotor. Diagnosticado de hipopituitarismo a la edad de 18 años. Fenotipo: macrocefalia, hipertelorismo y braquidactilia. Acantosis nigricans en cuello y axilas. Peso: 99.9 Kg, Talla: 165 cm, IMC: 36.6. Estadio de Tanner: G1P1 (volumen testicular: 1-1mL). A. Hormonal basal: TSH: 2 mU/L, T4L: 0.71 ng/dL, IGF1: 74 ng/m, LH: 0.3UI/L, FSH: 4.7UI/L, Testosterona: 10 ng/dL, ACTH: 12 pg/mL, cortisol: 13 mcg/dl. Edad ósea: 13 años. RM cerebral: hipoplasia hipofisaria. Evolución: Se inicia tratamiento con levotiroxina y testosterona. Test de hipoglicemia insulínica: respuesta máxima de GH: 0.27 ng/ml, cortisol: 14.6 mcg/dL con glucemia de 55 mg/dl a los 30 minutos, prolactina basal: 1.06 ng/ml. Estudio hGC-Array: normal. Exoma: variante nucleotídica c.2680_2681del; p.Lys894Glufs*37 en el gen IGSF1 en hemicigosis , no descrita y probablemente patogénica que determina una deleción de 2 nucleótidos y alteración de la pauta de lectura que predice in silico la expresión de una proteína truncada, compatible con el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito central por defecto del gen IGSF1. Se efectúa estudio familiar por patrón de herencia recesiva ligado al cromosoma X. Hermano caso índice: Varón de 11 años con, puente nasal deprimido y orejas de implantación baja. Desarrollo psicomotor normal, currículo escolar con buen expediente académico. Examen Físico: Peso: 32.4kg (-1DE), Talla: 132 cm (-2.3 DE), IMC: 18.6 (0.08 DE). Estadio de Tanner: G1P1 (4-4 mL). Edad ósea: 9 años. A. Hormonal basal: TSH: 1.07mU/L, T4L: 0.95ng/dL, IGF1: 39.78 ng/ml (-1.89 DE), LH:<0.12 UI/L, FSH: 0.99 UI/L. Inhibina B: 196 pg/mL. Megatest: TSH basal: 1.703 mU/L, T4 libre: 0.77 ng/dL. Respuesta máxima de TSH: 5.6 mU/L e inhibina B: 159 pg/mL a los 30 minutos; LH 1.71 UI/L y prolactina: 20.56 ng/mL a los 60 minutos; FSH: 16.33 UI/L, GH: 5.62 ng/mL y cortisol: 25.0 mcg/dL a los 90 minutos con glucemia de 37 mg/dL. Exoma: confirma la variante 2680_2681 del gen IGSF1 descrita en el hermano. Evolución: Inicia tratamiento con Levotiroxina 25 mcg/día. Seguimiento auxológico para confirmar deficiencia de GH. Ecografía Tiroides: normal. Madre de los pacientes: Antecedente de menarquia tardía a los 18 años inducida. El exoma confirma estado de portadora. Perfil bioquímico y de hormonas tiroideas normal.

Conclusiones
La deficiencia de IGFS1 es una entidad de expresión fenotípica muy variable incluso a nivel familiar siendo la manifestación más común el hipotiroidismo congénito central. No existe relación fenotipo-genotipo conocida hasta el momento. Debido a la complejidad de los mecanismos moleculares que regulan el eje hipotálamo-hipófiso-tiroidal se sugiere la participación de otros genes y agentes reguladores en la expresión del gen IGFS1, que podría justificar la amplia variabilidad de los hallazgos clínicos y hormonales observados en estos pacientes.

SP2/d2d3-163 *Hipotálamo-Hipófisis*
PANHIPOPITUITARISMO SECUNDARIO A TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO, ¿ES POSIBLE LA RECUPERACIÓN ESPONTÁNEA COMPLETA?
Ríos Gómez, P.[(1)], De La Vega, F.[(1)], García, F.[(1)], Muñoz, C.[(1)], Casimiro, D.[(1)], Arias, B.[(1)].

[(1)] Hospital de la Zarzuela, Madrid.

Introducción
El traumatismo craneoencefálico (TCE) tiene una

incidencia elevada en la población general, siendo la principal causa de muerte en pacientes jóvenes en países desarrollados. En la población pediátrica, la mayoría de los TCE se deben a accidentes o lesiones deportivas. Tras un TCE es fundamental evaluar el impacto sobre la función hipofisaria, e iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo en caso de ser necesario. La gravedad del TCE es uno de los factores predictores de desarrollo de alteración de la función hipofisaria. Existe la posibilidad de recuperación espontánea, por lo que es necesario evaluar de forma periódica la función hipofisaria.

Descripción del caso/Evolución

Paciente de 2 años y medio que acude a la consulta de Endocrinología Infantil para control por panhipopituitarismo secundario a traumatismo craneoencefálico (TCE) grave, con importante afectación neurológica. No presenta otros antecedentes personales ni familiares de interés. A su llegada a nuestras consultas, un mes después del traumatismo, aporta informe del ingreso con valores hormonales basales muy disminuidos (ACTH 7 pg/ml, cortisol < 1 mcg/dl, TSH 0,19 mcU/ml, T4 libre 0,4 ng/dl, estradiol < 10 pg/ml, DHEA-S < 15 mcg/dl y prolactina 0.08 ng/ml). En las pruebas de imagen se describe una hemorragia frontobasal derecha, con lesión axonal difusa y hematoma epidural frontal bilateral. Se encontraba en tratamiento con hidroaltesona y levotiroxina, así como fenitoína por crisis convulsivas. Al iniciar el seguimiento, se repiten estudios basales y se realiza test múltiple de hormonas hipofisarias, donde presenta únicamente déficit de ACTH. En controles analíticos posteriores se observa aumento progresivo del nivel basal de ACTH y TSH, motivo por el que, a los 3 años, se puede suspender tratamiento con levotiroxina, manteniendo posteriormente niveles de TSH y T4 en rango normal. Se va disminuyendo de manera progresiva el tratamiento con hidroaltesona hasta retirarlo, de manera que, al año del TCE se queda sin medicación sustitutiva y no presenta alteraciones hormonales sugerentes de daño hipofisario. Mantiene niveles hormonales basales normales en todo momento, con crecimiento continuo y edad ósea acorde a edad cronológica. A los 11 años inicia pubertad clínica, con desarrollo normal de la misma. En el momento actual, a los 14 años de edad, presenta una talla de 170 cm, con Tanner V y niveles basales hormonales normales (TSH 4,81 mcU/ml, T4 libre 1.22 ng/dl, FSH 1.74 mU/ml, LH 1.10 mU/ml, testosterona libre 13.78 pg/ml, prolactina 15.34 ng/ml, cortisol 10.20 mcg/dl, ACTH 34.5 pg/ml).

Conclusiones

Presentamos el caso de un hipopituitarismo secundario a TCE, en el que resaltamos la importancia de evaluar de manera periódica la función hormonal por la posibilidad de recuperación espontánea. Tras un TCE, en el momento agudo, son frecuentes los déficits hormonales, siendo fundamental el tratamiento de las alteraciones adrenales, tiroideas y de la neurohipófisis, por las potenciales complicaciones mortales si no se instaura el tratamiento de manera precoz. En ocasiones, estas alteraciones forman parte de mecanismos de adaptación y pueden ser reversibles. El déficit de gonadotrofinas y hormona de crecimiento (GH) en el momento agudo suele ser transitorio por lo que no suele ser necesario el tratamiento. Las deficiencias hormonales que persistan en la fase crónica (pasados 6-12 meses tras un TCE), pueden tener una recuperación espontánea, aunque es menos frecuente, por lo que es necesario iniciar tratamiento hormonal sustitutivo, lo que facilitará el proceso de rehabilitación. También pueden aparecer de manera tardía alteraciones hormonales hipofisarias. Se ha descrito un posible mecanismo autoinmunitario, por anticuerpos anti-hipófisis, en el que, los antígenos del tejido hipotálamo-hipofisario, pasarían al torrente circulatorio tras el TCE y serían los responsables de desencadenar una respuesta autoinmune. Por este motivo, resulta imprescindible el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

SP2/d2d3-164 *Hipotálamo-Hipófisis*

POLIDACTILIA POSTAXIAL Y DISFUNCIÓN ENDOCRINOLÓGICA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS DE SÍNDROME DE PALLISTER- HALL

Guerrero Fernandez, J.[1], Carcavilla Urquí, A.[1], Saez Gallego, B.[1], Heath, K.E.[2], Gonzalez Casado, I.[1], Campos Barros, A.[2].

[1] Hospital Universitario La Paz, Madrid. [2] INGEMM, UMDE, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid.

Introducción

La polidactilia postaxial es una anomalía relativamente común y frecuentemente aislada que, sin embargo, puede constituir un marcador de una amplia variedad de anomalías neurológicas y sistémicas. Presentamos dos casos con polidactilia postaxial con debuts clínicos de tipo endocrinológico diferentes y en los que se confirmó molecularmente el síndrome de Pallister-Hall (PHS).

Descripción de los casos

Caso 1. Neonato pretérmino de 27 semanas que, con 9 dias de vida, presenta hipocortisolemia (cortisol basal < 0,5) e hipotiroxinemia con hipotirotropinemia limite (TSH 0.38 uUI/mL, VN: 0.32-12.27, T4L 0.37 ng/dL, VN: 0.69-2.60) en el contexto de un cuadro de inestabilidad hemodinámica, hiponatremia e hipoglucemia. Diagnosticado antenatalmente de oligoamnios, agenesia renal derecha y, al nacimiento, de fisura palatina, polidactilia postaxial de mano izquierda y sindactilia de 4º y 5º dedos de mano de-

recha. El estudio analítico demuestra déficit de GH (GH <0.05 ng/mL, IGF-1 <15 ng/mL) y gonadotropo (FSH 1.01 mUI/mL, LH <0.07 mUI/mL, testosterona <0.07 ng/mL), y la resonancia magnética cerebral revela una tumoración con intensidad de señal homogénea e isointensa con el parénquima encefálico en T1 y en T2 centrada en hipotálamo, de aspecto pedunculado, que se proyecta a la cisterna supraselar, con dimensiones de 18x22x30mm (AP, T, L), sin restricción de difusión, ni captación anómala de contraste, sugestiva de hamartoma hipotalámico. Durante la evolución el paciente desarrolla crisis gelásticas antes del año de edad, precisando medicación anticomicial. El estudio molecular mediante panel de NGS identificó una variante patogénica truncadora en GLI3, NM_000168.5:c.2567C>A, p.(Ser856*), en heterocigosis, que confirma el diagnóstico de PHS, junto con dos variantes de cambio de sentido de significado incierto (VUS) en WDR11, (NM_018117.11:c.3571G>A, p.Gly1191Ser) e IFT172 (NM_015662.2:c.1414G>A, p.Asp472Asn), respectivamente, con elevada predicción de patogenicidad.

Caso 2. Lactante varón de 8 meses remitido a consulta externa por obesidad de instauración precoz y empeoramiento progresivo pese a restricción alimentaria (IMC 22.43; +2.52DE). La exploración física solo objetiva la presencia de una obesidad de tipo generalizado y una polidactilia postaxial y mesoaxial bilateral. El estudio analítico endocrinológico descarta, en ese momento, déficit hormonal alguno. La resonancia magnética cerebral detecta la presencia de una lesión de 24x15 mm en suelo de 3º ventrículo, bien delimitada e isointensa en T1, compatible con hamartoma. El estudio molecular mediante panel NGS (SkeletalSeq V10) identificó una variante patogénica truncadora en heterocigosis en GLI3, NM_000168.5:c.1989_1998del; p.(Arg663Serfs*27). Otros estudios de imagen descartan las lesiones asociadas y conocidas del síndrome en cuestión.

Conclusiones

GLI3 (Gli-Kruppel Familiy member 2) codifica un factor de transcripción de dedo de zinc que actúa en la ruta de transducción de señales hedgehog (HH) de la que dependen los cilios primarios en muchos tejidos y donde puede participar como activador o represor de la transcripción de genes según su procesamiento postraduccional. Las anomalías en GLI3 se han relacionado con varios fenotipos patológicos diferentes, entre los que se encuentran el síndrome de Pallister-Hall (PHS), el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (CPG) y varias formas de polidactilia aislada. Existe una clara correlación genotipo/fenotipo en función del tipo de variante y su localización en la proteina. Variantes truncadoras localizadas en el tercio medio de la protéina, como las que presentan ambos casos, están asociadas con PHS, mientras que otras variantes (missense, deleciones intragenicas, truncadoras) localizadas en los extremos N-terminal o carboxiterminal de la proteína están asociadas con CPG. Los casos presentados constituyen manifestaciones fenotípicas diferentes compatibles (y asi se confirman molecularmente) con PHS. El mayor componente hipofisario del primer caso podría deberse a la presencia de las dos variantes adicionales, potencialmente patogénicas, en WDR11 e IFT172, dos genes de expresión hipofisaria también involucrados en la vía de señalización HH y esenciales para la ciliogénesis.

SP2/d2d3-165 *Hipotálamo-Hipófisis*

SÍNDROME DE INCISIVO ÚNICO MEDIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

Gómez Díaz, D.[(1)], Molina Suárez, R.[(1)], González Díaz, J.P.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción

El síndrome del incisivo central maxilar medio único se caracteriza por la presencia de un incisivo central único simétrico localizado en la línea media del arco maxilar, pudiéndose asociar a otras anomalías en la línea media (atresia de coanas o defectos en la cavidad nasal) y de alteraciones a nivel endocrinológico, como déficit de GH, hipotiroidismo o panhipopituitarismo. Tiene una incidencia de 1:50.000 nacidos vivos, siendo la etiología del síndrome aún desconocida. Es considerada una de las expresiones mínimas o microformas del espectro de la holoprosencefalia.

Descripción del Caso

Niña de 9 años que acude remitida desde su Centro de Salud por talla baja y obesidad. Como antecedentes personales destacan: hendidura palatina, adenoidectomía y cirugía de cornetes a los 6 años con reconstrucción posterior del tabique nasal. No presenta antecedentes familiares de interés. Talla diana 152.5 +-5 cm. La antropometría en la primera consulta es: peso 34.2 kg (p56), talla 114.5 cm (p99, 2.69 DE) y velocidad de crecimiento de 4.3 cm/año (p16). En la exploración física se objetiva un fenotipo peculiar: facies cushingoide, ojos saltones, nariz pequeña con narinas antevertidas, paladar ojival e incisivo central maxilar único. Aumento del panículo adiposo generalizado, con adipomastia, sin estrías ni acantosis. Tanner 1 (S1P1Aa). Resto normal. Se solicita estudio hormonal básico (incluyendo perfil tiroideo, insulina, ACTH, cortisol basal, IGF-1 e IGFBP-3), cariotipo, arrays-CGH, iRM craneal y mapa óseo, con resultados normales. Asimismo, se solicita test de clonidina (pico máximo de 0.48 ng/ml) y test de ejercicio propanolol (pico

máximo de 7.3 ng/ml), obteniéndose en ambos un resultado patológico. Tras confirmarse el déficit de GH, inicia tratamiento con hormona de crecimiento en Mayo 2018 (0.033 mg/kg/día), presentando en la última consulta (Septiembre 2019): peso 53 kg (p68), talla 136 cm (p99). No sigue las recomendaciones dietéticas ni hace actividad física de forma regular. En el momento actual, recibe seguimiento multidisciplinar por parte de Cirugía Maxilofacial, Otorrinolaringología, Oftalmología y Endocrinología pediátrica.

Conclusiones
El síndrome de incisivo único medial se produce por una afectación del desarrollo oral y craneofacial. Puede conllevar déficits hormonales por afectación hipofisaria, pudiendo llegar a provocar panhipopituitarismo Ante la sospecha de déficit de GH, se deberá instaurar tratamiento de forma precoz.

SP2/d2d3-166 *Hipotálamo-Hipófisis*
SÍNDROME DE SILLA TURCA VACÍA. A PROPÓSITO DE 5 PACIENTES.

Valera Sanz, A.[1], De Los Santos Mata, M.Á.[1], Macías Lopez, F.J.[1].

[1] Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.

Introducción
La silla turca se encuentra normalmente ocupada en su totalidad por la glándula hipofisaria, separada de la cisterna supraselar por un diafragma que presenta un pequeño orificio por el que pasa el tallo hipofisario. Puede existir una incompetencia de dicho diafragma, originando el denominado síndrome de Silla Turca Vacía (STV), entidad caracterizada por la herniación del espacio subaracnoideo y del LCR hacia la región selar, desplazando y ejerciendo una fuerte presión sobre la hipófisis, dando lugar a una imagen radiológica sugerente de cavidad vacía.

Puede ser primaria (STVP), o secundaria a un proceso patológico. Es una patología muy infrecuente en la infancia y adolescencia. A diferencia de los adultos, en los niños no hay predominio de sexo ni asociación con la obesidad. Existen con mayor frecuencia alteraciones hormonales, entre las que destacan el déficit de la hormona de crecimiento, hipogonadismo o defecto hormonal multiple. A veces, presentan cefalea, alteraciones visuales, Hidrocefalia y Pseudotumor Cerebri. La RNM es la técnica de mayor resolución, siendo útill para valorar la funcionalidad de la hipófisis.

Caso clínico
Revisamos las historias clínicas de 5 pacientes con diagnóstico de STVP: 1º caso: Varón de 3 años. AP de fallo de medro y TGD. Derivado a Endocrino por Talla baja. Exploración: Peso 10,7kg (-2DE) Talla 84 cm (–3,8DE). En estudio hormonal destaca: IGF-1 25 ng/mL, IGBP3 0,55 mcg/mL, GH 0,94 ng/mL. RMN craneal: Hipoplasia Hipofisaria secundaria a invaginación de espacio subaracnoideo. Test liberación GH con popanolol y ejercio: GH basal 1 ng/mL, a los 90´: 1,98 ng/ml. Test de Glucagón: GH basal 0,97 ng/mL, a los 60' 2,4 ng/mL. Se inició tratamiento con GH. 2º caso: Varón, 8 años. AP Cefalea de 1 año de volución. Exploración: Peso 39kg (+0,4DE) Talla 143cm (+1,6DE). Tanner 1. RMN craneal: silla turca ocupada casi en su totalidad por LCR con hipófisis desplazada y disminuida de tamaño. Analíticas con determinaciones basales de ADH, TSH, T4, GH, IGFI, IGBP3, PRL, Cortisol, ACTH, DHEA: normales. Fondo de ojo normal. Osmolaridad en sangre y orina normales. 3º caso: Varón, 10 años. AP de CI bajo. Exploración: Peso 29,6kg (-1,1DE) Talla 131,5cm (-2,12DE). RMN que muestra imagen compatible con silla turca vacía. Estudio hormonal: Hipofisogonadal prepuberal, tiroideo y suprarrenal normales. IGF-1 213 ng/mL, IGBP3 4,05 mcg/mL HGH 0,13 ng/mL. Test de Glucagón: GH basal 0,73 ng/mL, a los 120' 5 ng/mL. Test de Propranolol con ejercicio: GH basal 0,13 ng/mL, a los 120' 4,2 ng/mL. Se inicio tratamiento con GH. 4º caso: Mujer, 4 años. Derivada por Talla Baja. Exploración: Peso 11,8kg (-2,3DE) Talla 92,5cm (-3,1DE). Estudio hormonal muestra IGF-1 77 ng/mL, IGBP3 3,2 mcg/mL HGH 0,84 ng/mL. RMN de hipófisis: herniación de aracnoides y LCR comprimiendo glándula hipofisaria, compatible con silla turca vacía. Test liberación GH con glucagon: GH basal 3,7 ng/mL; a las 30´ 7,01 ng/mL. Test de Propranolol con ejercicio: GH basal 0,42 ng/mL, a los 120' 8,9 ng/mL.

En tratamiento con GH. 5º caso: Varón 13 años. Derivado por retraso del crecimiento. Talla -2,35 DE. VC 4,8 cm/año. Tanner I con testes de 3 cc. Analítica: IGF 111 ng/mL IGBP3 3,1 mcg/mL GH 0,239 ng/mL FSH 1,5 mUI/mL LH 0,79 mUI/mL Testosterona 14,2 ng/dL. RMN: aplanamiento de adenohipófisis por descenso de diafragma selar. Test de Propranolol con ejercicio: GH basal 0,299 ng/mL, a los 120' 6,3 ng/mL. Déficit de GH, sospecha de Hipogonadismo Hipogonadotropo.

Conclusiones/comentarios
En nuestra casuistica encontramos predominio de sexo masculino y ausencia de relación con Obesidad. Es frecuente en el STVP encontrar disfunción endocrinológica como observamos en la mayoría de nuestros casos, siendo el déficit de hormona del crecimiento el principal hallazgo patológico.

SP2/d2d3-167 *Metabolismo y Nutrición*
EL VIAJE DE MANGOLS. CAMINANDO HACIA UNA VIDA SALUDABLE. NUEVO PROGRAMA DE TRATAMIENTO CONTRA EL SOBREPESO Y LA OBESIDAD INFANTIL

Salcedo Pacheco, I.[1], Gonzalez López, F.N.[2], Perales Garcia, J.M.[2], Rodriguez Estevez, A.[3].

[1] Centro de salud Leza-Labastida, Leza-labastida. [2] servicios centrales Osakidetza, vitoria. [3] Hospital de Cruces, Barakaldo.

El sobrepeso y la obesidad infantil es un problema de salud pública de primer orden. Los sistemas sanitarios públicos debemos garantizar una intervención universal, equitativa y efectiva.

Objetivos
1. Conseguir un tratamiento eficaz contra el sobrepeso y la obesidad infantil que llegue a una población diana de miles de pacientes.
2. Empoderar a los pacientes y sus tutores, convirtiéndolos en pacientes expertos y promover cambios intrafamiliares.
3. Conseguir mejores resultados gracias a la:
. Adquisición de los conocimientos de forma más efectiva gracias a la gamificación educativa.
. Potencia de la consulta motivacional.
. Contenidos holisticos de alta evidencia científica.
4. Facilitar, unificar y protocolizar el tratamiento.

Material y métodos
Desarrollo de un programa que trata el sobrepeso y la obesidad infantil de una manera integral: combina el seguimiento profesional en las consultas de pediatría, con una aplicación informática (serious game) para que pacientes y familias, adquieran conocimientos y estrategias de manera amena y divertida. El profesional sanitario activará la aplicación, pudiendo entonces, comenzar el programa de tratamiento. Esta aplicación permite a pacientes de 7-14 años y a sus familias, adquirir conocimientos y generar los cambios necesarios para conseguir unos hábitos de vida saludable, abordando el problema desde toda su complejidad: alimentación, actividad física, fortaleza emocional o superación de obstáculos, entre otros. El Viaje de Mangols es una aventura alrededor del mundo se visitarán 13 países, superarando los retos de las misiones y completando 5 niveles de conocimiento. Tras la superación de cada nivel se realizarán consultas presenciales protocolizadas con sus referentes de pediatría, con el objetivo de asesorar, reforzar los contenidos y motivar a niños y familias. Los tres ejes principales del programa se han trabajando en paralelo. Serious game prescrito desde las consultas, pacientes y tutores lo utilizarán en sus domicilios. Consultas motivacionales protocolizadas y coordinadas con la evolución en el serious game del paciente y tutor. Integración total del serious game con la historia clínica digital del paciente. El profesional monitoriza, controla e interactua con el serious game desde la consulta. Durante el desarrollo del programa se ha monitorizando y evaluando la aceptación y la usabilidad por pacientes, adultos no sanitarios y expertos en sobrepeso y obesidad infantil. Se realizó una encuesta a 300 niños entre 7 y 14 años y teniendo en cuenta sus resultados, se decidieron los componentes visuales, así como el formato más atractivo para los contenidos. También se testearon los controladores de juego, el manejo del juego de plataforma y el flujo completo de juego. Se formó un grupo multidisciplinar de expertos encargado de evaluar y validar los contenidos del programa, integrado por profesionales de muy diferentes perfiles: Pediatría de atención primaria, enfermería pediátrica, endocrinología pediátrica, nutrición, psiquiatría y psicología infantil, técnicos en promoción de salud.

Resultados
El gran equipo de trabajo compuesto por mas de 70 profesionales clínicos y técnicos ha conseguido que El Viaje de Mangols sea una realidad, que esté totalmente finalizado y listo para ponerse en marcha durante el primer trimestre del 2020, con un despliegue controlado en las consultas de pediatría de atención primária. Al mismo tiempo se evaluará la eficacia del programa con un estudio de investigación.

Conclusiones
El Viaje de Mangols abre una nueva línea de tratamiento, aúna la potencialidad de las nuevas tecnologías con el factor humano, trasforma la relación médico-paciente y da un vuelco por completo a la metodología de trabajo de los profesionales sanitarios. La digitalización de la asistencia nos permite llegar a más pacientes, monitorizar y tratarles de una manera más eficiente, obteniendo mejores resultados en salud a corto y largo plazo y todo ello con un gasto en recursos mucho menor.

SP2/d2d3-168 *Metabolismo y Nutrición*
¿EXISTEN DIFERENCIAS EN LOS PARÁMETROS BIOLÓGICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ENTRE ADOLESCENTES VARONES Y MUJERES CON UN TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA?

Gutiérrez Buendía, D.[1], Pérez Gómez, L.[1], Naranjo González, C.[1], Aguado Antón, R.[1], Pastor Tudela, A.I.[1], Gómez Del Barrio, J.A.[1].

[1] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Objetivos
Comparar los parámetros analíticos que presentan los adolescentes varones y mujeres con un trastor-

no de la conducta alimentaria (TCA) antes de iniciar su primer tratamiento.

Material y métodos
Se seleccionaron de forma consecutiva tras acudir a su primera valoración a una unidad especializada en el tratamiento de los TCA, 34 varones y 35 mujeres de edades entre 13 y 21 años (16.95, DE: 2.18). Se les realizó un análisis de sangre para medir sus parámetros biológicos. Se estudió la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene para la igualdad de varianzas antes de realizar la T-Student para variables con distribución normal o la U de Mann-Whitney si no eran normalmente distribuidas. Se asumió un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

Resultados
Al comparar la muestra de mujeres y varones enfermos, el primer valor con significación estadística que encontramos es el índice de masa corporal (IMC), siendo 19.08 en mujeres y 21.94 en varones (p 0.035). El sodio en mujeres (140.09 meq/L) es menor frente al valor observado en varones (141.26 meq/L) (p 0.006). Además, la hemoglobina también es menor en mujeres enfermas frente a varones enfermos, 13.11 g/dL y 14.47 g/dL respectivamente ($p<0.001$). Finalmente, la homocisteína se encuentra elevada en varones (12.42 umol/L) frente a mujeres (9.8 umol/L) (p 0.039). Dado que el IMC puede actuar de sesgo, realizamos la comparación entre mujeres y varones con un IMC inferior a 18.5, manteniendo significación estadística el IMC: 16.60 en mujeres, 17.32 en varones (p 0.025), la hemoglobina: 13.18 g/dL en mujeres, 14.81 g/dL en hombres ($p<0.001$), el sodio: 140.28 meq/L en mujeres, 141.83 meq/L en varones ($p=0.024$) y la homocisteína: 9.32 umol/L en mujeres, 17.45 umol/L en varones (p 0.002).

Conclusiones
En el momento de la primera valoración de pacientes hombres y mujeres, en las mujeres el IMC es inferior, probablemente porque las mujeres llegan con una afectación clínica mayor, o que los hombres acuden antes para recibir tratamiento o parten de un IMC basal más alto. Observamos valores inferiores de sodio en mujeres enfermas frente a varones enfermos, incluso eliminando el sesgo que puede producir el IMC. Estos valores inferiores pueden ser debidos a un consumo excesivo de agua por parte de las mujeres en comparación con los varones. En el caso de la hemoglobina observamos valores inferiores en mujeres con respecto a hombres, en un primer momento pensaremos en la menstruación, aunque la mayoría no menstruaban. Esto nos haría pensar en que la afectación por pérdida de peso es más grave en las mujeres que en los hombres a nivel hematológico. La homocisteína, intermediario en el metabolismo del ácido fólico y la vitamina B12, se ve aumentada en los déficits de estas vitaminas. En nuestro estudio vemos un aumento en pacientes hombres con respecto a las mujeres. Parece un biomarcador en el diagnóstico precoz. Tal vez habría que pensar en administrar de manera precoz ácido fólico y vitaminas del grupo B. En resumen, encontramos afectación fisiológica temprana en los pacientes que acuden a recibir su primer tratamiento y la repercusión parece ser más evidente en las mujeres (con especial atención a los niveles de sodio y hemoglobina). La homocisteína elevada es común en varones y mujeres enfermas, lo que podría indicar daño neurológico precoz. Por tanto, la detección y tratamiento precoz parece especialmente relevante a la hora de minimizar las complicaciones derivadas de presentar un TCA. Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el tamaño muestral, y el tiempo de enfermedad diferente entre los sujetos que pudiera influir en la gravedad de los síntomas.

SP2/d2d3-169 *Metabolismo y Nutrición*
ELEVADA PREVALENCIA DE OBESIDAD ENTRE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA

Soriano Guillén, L.(1), Martínez Cayuelas, E.[(1)], Rodrigo Moreno, M.[(1)], Losada Del Pozo, R.[(1)], Moreno Vinués, B.[(1)], Gavela Pérez, T.[(1)].

[(1)] Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción
La hipertensión intracraneal idiopática (HII) suele manifestarse como cefalea y/o alteraciones de la agudeza visual en la infancia y adolescencia. Un diagnóstico inadecuado o tardío puede conllevar la aparición de una ceguera permanente. Por ello, resulta de sumo interés el estudio de posibles factores de riesgo relacionados con este trastorno. Entre ellos, se encuentra el exceso de peso, aunque con ciertas discrepancias en cuanto a la prevalencia de obesidad entre los pacientes diagnosticados de HII.

Objetivos
Como objetivo principal pretendemos analizar la prevalencia de obesidad entre los pacientes diagnosticados de HII. Objetivos secundarios: a) estudiar el porcentaje de casos de HII entre los individuos obesos en seguimiento en nuestras consultas; b) evaluar posibles factores de riesgo para el desarrollo de HII.

Material y métodos
Tipo de estudio: a) estudio retrospectivo de los casos de HII diagnosticados en nuestro hospital entre 2014 y 2019; b) estudio transversal de niños obesos diagnosticados de HII durante 2019. Criterios diagnósticos de HII: Síntomas o signos derivados de

una elevación de la presión intracraneal: cefalea, alteraciones visuales, tinnitus, papiledema, entre otros. Sin otras anomalías neurológicas ni disminución del nivel de conciencia. Presión de salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) elevada. Prueba de neuroimagen: sin otra etiología de hipertensión intracraneal. Variables incluidas en el momento del diagnóstico: Edad al diagnóstico. Sexo. Índice de masa corporal [IMC (valor absoluto, SDS)]. Tensión arterial (mm de Hg). Estadio puberal de Tanner. Presión de LCR. Tratamiento instaurado. Definiciones: a) obesidad: IMC > 2 SDS para edad y sexo según tablas de referencia; b) sobrepeso: IMC > 1,5 SDS. Análisis estadístico: programa estadístico SPSS versión 25. Los datos aparecerán reflejados como media e intervalo de confianza al 95%. Se realizará análisis de frecuencias. Por otra parte, se compararon los datos del grupo de obesos frente al grupo con ausencia de obesidad mediante t Student de datos no apareados. Finalmente, se construyó una matriz de correlaciones de Pearson entre las variables incluidas en el estudio.

Resultados

Se incluyeron un total de 13 pacientes con el diagnóstico de HII entre el año 2014 al año 2019, lo que supone aproximadamente dos nuevos casos por año en nuestro hospital. La media de edad al diagnóstico fue de 11,47 años (9,38-13,55), con un claro predominio femenino (84,6%). La media de presión del LCR fue de 25,50 cm H20 (21,14-29,85). La media de IMC-SDS al diagnóstico fue de +2,42 (0,73-4,10). Cinco de ellos presentaban obesidad (38,4%) y dos cumplían criterios de sobrepeso (15,4%). En suma, un 53,8% tenía exceso de peso. De los dos únicos pacientes de sexo masculino incluidos en el estudio, uno presentaba obesidad y el otro exceso de peso. El 36,4% (n=4) de las niñas eran obesas y una de ellas cumplía criterios de sobrepeso. A lo largo del año 2019, un total de tres individuos obesos presentan como comorbilidad asociada HII, lo que supone una prevalencia de un 1,3% entre el total de obesos. Al analizar el estadio puberal en el momento del diagnóstico, seis de las niñas eran prepuberales y cinco puberales. Los dos niños eran puberales. La presión del LCR en individuos obesos fue casi significativamente superior (p=0,07) con respecto a sujetos sin obesidad: 31 (21,54-44,45) frente a 22,06 (18,25-25,87) cm H20. En esta línea, la presión de LCR presentaba una correlación significativamente positiva con el IMC-SDS (r=0,75, p<0,01). CONCLUSIONES En nuestra muestra de pacientes con HII existe una elevada prevalencia de exceso de peso y un claro predominio femenino sin objetivar influencia del estadio puberal. Además, se intuye que el grado de exceso de peso se relaciona con la presión del LCR.

SP2/d2d3-170 *Metabolismo y Nutrición*

ANÁLISIS DEL EFECTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN EN OBESIDAD INFANTIL

De La Torre Santos, S.I.[(1)], Franco Villa, P.[(1)], González García, C.[(1)], Soltero Carracedo, J.F.[(1)], Nieto Pastor, B.[(1)].

[(1)] CAUPA, Palencia.

Objetivo

Evaluar la eficacia de un programa de revisiones de enfermería con consejo para modificar el estilo de vida destinado al tratamiento de la obesidad.

Población y métodos

Se incluyó a 34 pacientes con obesidad exógena e IMC >3 desviaciones estándar (DE), según gráficas Hernández 1988, a los que se propuso realizar consultas de enfermería con una periodicidad mensual en las que se realizó control de peso y consejo destinado al tratamiento de la obesidad. Los controles fueron los propios pacientes en la revisión de 6 meses previos (-6 meses), respecto a la consulta 0 (intervención) y se evaluó el resultado en la consulta de los 6 meses posteriores a dicha intervención (+6 meses).

Resultados

La edad media fue 11,14 años ± 2,3 DE. La distribución por sexos fue 6V: 4M. El 68% pertenecía a ámbito urbano. La media del IMC fue 29 kg/m2 ± 3 DE, siendo la media de DE del IMC de 4 ± 0,9 DE. El 15% no acudió a las revisiones programadas. La diferencia de DE del IMC entre la consulta -6 meses y la consulta 0 fue de + 0,2 DE (p=0,048). La diferencia entre la consulta 0 y la primera revisión al mes fue -0,17 DE (p=0,023), y la diferencia entre la consulta 0 y a los 6 meses fue -0,11 DE (p=0,4). El mejor resultado se obtuvo en el grupo de pacientes que acudió a todas las revisiones existiendo una asociación lineal con respecto al número de visitas, con un coeficiente de determinación R^2=0,4. No se observaron diferencias en cuanto a sexo, ámbito urbano/rural ni al grado de obesidad.

Conclusiones

-Previamente a la intervención se había incrementado el IMC.

-Se observó una disminución del IMC post intervención a los 6 meses, no estadísticamente significativa.

-El mejor resultado se obtuvo en la primera revisión realizada al mes, a la que acudieron el 85% de los pacientes, probablemente debido a una mayor motivación por su parte.

-La adherencia al programa, mostró una mayor disminución del IMC en los pacientes que realizaron mayor número de revisiones.

-El tratamiento de la obesidad requiere motivación por parte de los profesionales y pacientes para

lograr los objetivos, siendo necesario invertir en programas de modificación del estilo de vida que incluye hábitos alimentarios y patrones de actividad física.

SP2/d2d3-171 *Metabolismo y Nutrición*
ARSENAL DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EN EL HIPERINSULINISMO CONGÉNITO

Martínez Del Río, C.[1], González Germán, M.F.[2], Pérez Rodríguez, O.[1], Armadá Maresca, M.I.[1], Criado Vega, E.[1], Ávila Ramírez, L.F.[1], Fenollar Cortés, M.D.[1], Cotarelo Pérez, M.D.[1], Pérez De Nanclares Leal, G.[3].

[1] Hospital Clínico San Carlos, Madrid. [2] Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. [3] Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Vitoria-Gasteiz.

Introducción
La hipertensión intracraneal idiopática (HII) suele manifestarse como cefalea y/o alteraciones de la agudeza visual en la infancia y adolescencia. Un diagnóstico inadecuado o tardío puede conllevar la aparición de una ceguera permanente. Por ello, resulta de sumo interés el estudio de posibles factores de riesgo relacionados con este trastorno. Entre ellos, se encuentra el exceso de peso, aunque con ciertas discrepancias en cuanto a la prevalencia de obesidad entre los pacientes diagnosticados de HII.

Objetivos
Como objetivo principal pretendemos analizar la prevalencia de obesidad entre los pacientes diagnosticados de HII. Objetivos secundarios: a) estudiar el porcentaje de casos de HII entre los individuos obesos en seguimiento en nuestras consultas; b) evaluar posibles factores de riesgo para el desarrollo de HII.

Material y métodos
Tipo de estudio: a) estudio retrospectivo de los casos de HII diagnosticados en nuestro hospital entre 2014 y 2019; b) estudio transversal de niños obesos diagnosticados de HII durante 2019. Criterios diagnósticos de HII: Síntomas o signos derivados de una elevación de la presión intracraneal: cefalea, alteraciones visuales, tinnitus, papiledema, entre otros. Sin otras anomalías neurológicas ni disminución del nivel de conciencia. Presión de salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) elevada. Prueba de neuroimagen: sin otra etiología de hipertensión intracraneal. Variables incluidas en el momento del diagnóstico: Edad al diagnóstico. Sexo. Índice de masa corporal [IMC (valor absoluto, SDS)]. Tensión arterial (mm de Hg). Estadio puberal de Tanner. Presión de LCR. Tratamiento instaurado. Definiciones: a) obesidad: IMC > 2 SDS para edad y sexo según tablas de referencia; b) sobrepeso: IMC > 1,5 SDS. Análisis estadístico: programa estadístico SPSS versión 25. Los datos aparecerán reflejados como media e intervalo de confianza al 95%. Se realizará análisis de frecuencias. Por otra parte, se compararon los datos del grupo de obesos frente al grupo con ausencia de obesidad mediante t Student de datos no apareados. Finalmente, se construyó una matriz de correlaciones de Pearson entre las variables incluidas en el estudio.

Resultados
Se incluyeron un total de 13 pacientes con el diagnóstico de HII entre el año 2014 al año 2019, lo que supone aproximadamente dos nuevos casos por año en nuestro hospital. La media de edad al diagnóstico fue de 11,47 años (9,38-13,55), con un claro predominio femenino (84,6%). La media de presión del LCR fue de 25,50 cm H20 (21,14-29,85). La media de IMC-SDS al diagnóstico fue de +2,42 (0,73-4,10). Cinco de ellos presentaban obesidad (38,4%) y dos cumplían criterios de sobrepeso (15,4%). En suma, un 53,8% tenía exceso de peso. De los dos únicos pacientes de sexo masculino incluidos en el estudio, uno presentaba obesidad y el otro exceso de peso. El 36,4% (n=4) de las niñas eran obesas y una de ellas cumplía criterios de sobrepeso. A lo largo del año 2019, un total de tres individuos obesos presentan como comorbilidad asociada HII, lo que supone una prevalencia de un 1,3% entre el total de obesos. Al analizar el estadio puberal en el momento del diagnóstico, seis de las niñas eran prepuberales y cinco puberales. Los dos niños eran puberales. La presión del LCR en individuos obesos fue casi significativamente superior (p=0,07) con respecto a sujetos sin obesidad: 31 (21,54-44,45) frente a 22,06 (18,25-25,87) cm H20. En esta línea, la presión de LCR presentaba una correlación significativamente positiva con el IMC-SDS (r=0,75, p<0,01).

Conclusiones
En nuestra muestra de pacientes con HII existe una elevada prevalencia de exceso de peso y un claro predominio femenino sin objetivar influencia del estadio puberal. Además, se intuye que el grado de exceso de peso se relaciona con la presión del LCR.

SP2/d2d3-172 *Metabolismo y Nutrición*
AUMENTO DE TURNOVER ERITROCITARIO EN NIÑOS OBESOS CON RESISTENCIA A LA INSULINA

González Domínguez, Á.[1], Visiedo García, F.M.[1], Carrasco Fernández, C.[2], Sáez Benito, A.[2], Mateos Bernal, R.M.[3], Lechuga Sancho, A.M.[2].

[1] Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA), Cádiz. [2] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. [3] Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Cádiz., Cádiz.

Objetivos
Analizar los niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina, así como la distribución del diámetro eritrocitario (RDW-SD), y la distribución volumétrica (RDW-CV). En un subgrupo de estos, analizaremos la fragilidad osmótica eritrocitaria. Material y métodos Incluimos 14 niños sanos, y 53 niños obesos de los que 38 presentaban resistencia a la insulina, todos eran prepuberales. La hemoglobina se midió en g/dl, el hematocrito en %, la Ferritina en mg/dl, el RDW-SD en fL y el RDW-CV en %. Adicionalmente, 20 microl de sangre total se sometieron a concentraciones decrecientes de sal para estudiar la fragilidad osmótica de los eritrocitos, determinando el grado de hemólisis (%) en las distintas concentraciones, en un subgrupo de n=14 controles, 8 obesos sin resistencia y 11 obesos con resistencia insulínica.

Resultados
No encontramos diferencias en los niveles de hemoglobina ni hematocrito entre grupos (Tabla 1). Los niveles de Ferritina fueron mayores en el grupo de obesos con resistencia insulínica que en los controles (56.8 mg/dL vs. 33.4 mg/dL; p < 0,0001). Ambos grupos de obesos (sin resistencia y con resistencia insuliínica) presentaban un valor más elevado de RDW-SD (13.25% y 13.40% vs. 12.70%, p=0.002 y p=0.0001 respectivamente), mientras que el grupo de obesos con resistencia insulínica presentaba además un mayor RDW-SD (39.4 fL vs.38 fL; p=0.0069). En el subgrupo en el que analizamos la fragilidad osmótica, se evidenció que los eritrocitos de los niños obesos con resistencia insulínica, muestran una mayor hemólisis a concentraciones medias de sal al compararloscon niños controles (48.53% vs. 21.48%; p = 0,03).

	Control	Obesos RI-	Obesos RI+
Hemoglobina (g/dL)	13.20 ± 0.13	13.60 ± 0.16	13.20 ± 0.09
Hematocrito (%)	39.24 ± 0.31	40.03 ± 0.37	39.72 ± 0.29
Ferritina (mg/dL)	33.44 ± 2.85	42.48 ± 8.73	56.80 ± 4.00
RDW-SD (fL)	37.97 ± 0.30	38.98 ± 0.46	38.98 ± 0.24
RDW-CV (%)	12.76 ± 0.10	13.20 ± 0.08	13.30 ± 0.09

Tabla 1. Datos clínicos determinados expresados en media ± error estándar de la media.

Conclusiones
Los eritrocitos de niños obesos con resistencia a la insulina muestran una mayor fragilidad osmótica, y en sangre periférica, estos pacientes tienen mayores niveles de heterogeneidad de volúmenes y diámetros eritrocitarios. Todos estos marcadores son evidencias indirectas de una vida media eritrocitaria acortada y un mayor recambio medular.

SP2/d2d3-173 *Metabolismo y Nutrición*

CAMBIOS EN IMC EN PACIENTES INFECTADOS DE VIH DE LA COHORTE CORISPE TRATADOS CON INHIBIDORES DE INTEGRASA

Dominguez Riscart, J.[(1)], Morales Perez, C.[(1)], Delgado Perez, J.[(2)], Escosa Garcia, L.[(2)], Sainz Costa, T.[(2)].

[(1)] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cadiz. [(2)] Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción
Desde 2018, los inhibidores de la integrasa (INI) se han convertido en el tratamiento de primera línea para las personas que viven con el VIH, incluidos niños y adolescentes. Sin embargo, en los últimos años, los primeros ensayos clínicos entre la población adulta han generado inquietud con respecto al aumento de peso en pacientes que comienzan o cambian a INI, especialmente entre las mujeres en África subsahariana. Por lo general, los adolescentes no se incluyen en los ensayos clínicos y, por lo tanto, la evidencia es escasa con respecto al aumento de peso en esta población especial caracterizada por cambios profundos en la composición corporal. Analizamos la evolución antropométrica en niños y adolescentes que comienzan o cambian a INI.

Métodos
Incluimos a los pacientes dentro de la Cohorte española de VIH pediátrico (CoRISpe), menores de 24 años que habían cambiado a un régimen basado en INI o habían comenzado el tratamiento con un régimen que incluye INI hasta diciembre de 2018. Los pacientes sin medición antromotométrica durante el período de estudio, y aquellos sin datos clínicos, virológicos e inmunológicos o pacientes perdidos durante el seguimiento fueron excluidos del estudio.

Resultados
Se incluyeron un total de 94, con una mediana de edad de 15 años [12-17], 57,4% mujeres, 65% caucásicas y 16,2% subsahariana . Al inicio del tratamiento / cambio de VL <50 c / ml 30%, y la mediana del recuento de células T CD4 fue 696 [506 - 1085]. El régimen de tratamiento incluyó Raltegravir (RAL) 56,6%, Dolutegravir (DLT) 24,6% y Elvitegravir (EVG) 18,9%. El valor de DE IMC aumentaron con el tiempo durante el seguimiento (todos p <0.001), como la proporción de pacientes diagnosticados con sobrepeso y obesidad al inicio del 5% y 8.4%, en el primer año de seguimiento 9.7% y 13% y al seguimiento del segundo año 11.5% y 1% respectivamente (todos p <0.001). No se encontraron diferencias en los parámetros antropométricos entre los pacientes con RTG, DTG y EVG y no se identificó ningún efecto de género, origen étnico o edad en la evolución de DE de IMC a lo largo del tiempo.

Conclusiones
En este estudio, que incluyó adolescentes y adultos jóvenes, se encontró un amuento de IMC en la exposición a los INI. Se necesitan estudios más grandes y longitudinales para abordar el efecto a largo plazo del INI sobre el peso entre la población única de adolescentes, en el que los cambios en la composición corporal pueden afectar el riesgo cardiovascular y metabólico a largo plazo.

SP2/d2d3-174 *Metabolismo y Nutrición*
CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL, ÍNDICE DE MASA TRIPONDERAL Y PLIEGUES CUTÁNEOS CON EL % DE GRASA CORPORAL EN OBESIDAD PUBERAL

García-Rastrilla, R.[1], Rivero Martín, M.J.[1], Alcázar Villar, M.J.[1], Hindo Jazrawi, D.[1], Montes Bentura, D.[1].

[1] Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Objetivos
La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación excesiva de grasa. Utilizamos el índice de masa corporal (IMC) como una forma sencilla e indirecta de medirla y clasificarla, a pesar de las dificultades para establecer unos valores de referencia adecuados y que su correlación con la grasa visceral ha sido cuestionada. En los últimos años se empieza a recomendar la utilización del índice de masa triponderal (IMT) en lugar del IMC por ser más preciso entre las edades de 8 y 17 años. Carrascosa y colaboradores en 2017 establecieron los primeros valores de referencia de IMT en población infantil española. Nuestro objetivo es correlacionar el IMC, IMT, perímetro abdominal y pliegues cutáneos con el % de grasa corporal en población puberal con obesidad.

Material y métodos
Se realiza un estudio observacional descriptivo en pacientes de 9 a 16 años que hayan iniciado pubertad (Tanner 2 o más) con diagnóstico de sobrepeso u obesidad que acuden a consultas de Endocrinología Infantil de nuestro centro entre el 1 de Noviembre de 2019 y el 31 de enero de 2020. Se excluyen aquellos pacientes con talla baja o con diagnóstico sindrómico que pueda afectar a la talla o el peso, pacientes que por su patología de base no permitan una medición exacta de la talla o el peso o que no cumplan los criterios de inclusión. Se han recogido los datos de las visitas realizadas en este periodo de tiempo de peso (medido en kg en báscula TANITA TBF-300), talla (tallímetro de pared), sexo, edad, perímetro abdominal (medido con cinta métrica, paralelo al suelo a la altura del ombligo), pliegue tricipital y subescapular (en mm y con plicómetro Harperden mediante triple medida en el punto mesobraquial entre el acromio y el olecranon del brazo no dominante e inmediatamente debajo del ángulo inferior de la escápula respectivamente), estadio de Tanner y % masa grasa por impedanciometría (TANITA TBF-300) . El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS. 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. La correlación entre variables cuantitativas se expresa por el coeficiente de correlación de Pearson. Se fija el nivel de significación estadística en una p<0,05.

Resultados
Se incluyen 23 pacientes (52% Varones y 48% mujeres) con edad media de 13.8 años (DE:1.9). El z-score de IMC medio fue +3.35 (DE: 1.6), el z-score de IMT medio fue +5.07 (DE: 2.3). El porcentaje de grasa medio fue de 36.4% (DE: 7.7). El z-score medio del perímetro abdominal, pliegue tricipital y pliegue subescapular fueron 5.2 (DE: 2,1), 3.1 (DE: 1,2) y 4.1 (DE: 1) respectivamente. El coeficiente de correlación entre el IMC y el porcentaje de masa grasa y el IMT y el porcentaje de masa grasa fue de 0.58 (p<0.01) y 0.51 (p<0.05). El coeficiente de correlación entre el perímetro abdominal, pliegue tricipital y pliegue subescapular con el porcentaje de masa grasa fue de 0.44 (p<0.05), 0.37 (ns), 0.51 (p <0.05). En la tabla 1 se expresan las correlaciones según sexo.

Conclusiones
El IMT no parece aportar ventajas frente al IMC en nuestra muestra. La evaluación de la obesidad debe incluir varias medidas antropométricas y no sólo el IMC. En mujeres el pliegue subescapular evalúa mejor la grasa corporal mientras que en varones lo haría el pliegue tricipital.

Tabla 1. Análisis de correlación entre porcentaje de grasa corporal y medidas antropométricas según sexos.

Tabla 1. Análisis de correlación entre porcentaje de grasa corporal y medidas antropométricas según sexos.

Correlación con % masa grasa	Mujeres	Varones
Z-score IMC	0.66 (p < 0.05)	0.65 (p <0.05)
Z-score IMT	0.55 (ns)	0.54 (ns)
Z-score PA	0.63 (<0.05)	0.42 (ns)
Z-score pliegue tricipital	0.63 (p< 0.05)	0.70 (p<0.05)
Z-score pliegue subescapular	0.75 (p<0.01)	0.57 (p= 0.05)

SP2/d2d3-175 *Metabolismo y Nutrición*
CRIBADO OPORTUNISTA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN PEDIATRÍA. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Tirado Capistros, M.[1], Carreras González, G.[1], Peñalba Vidal, B.[1], Tondo Colomer, M.[1], Blanco Vaca, F.[1].

(1) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Objetivos
Valorar los resultados de un nuevo protocolo de cribado oportunista de hipercolesterolemia familiar (HF; Sociedad Europea de Arterioesclerosis 2015).

Material y métodos
Estudio prospectivo: se recogen los casos índice pediátricos derivados desde Atención Primaria a nuestro centro para valoración de hipercolesterolemia a partir de 2016 o bien controlados previamente en nuestra consulta por este motivo pero sin haber aplicado este protocolo previamente. En la primera visita se completa una historia familiar con antecedentes de dislipemia y enfermedad cardiovascular precoz. Se repite control analítico para descartar dislipemias secundarias y segundo perfil lipídico para promediar cLDL. Si cLDL promedio >130 mg/dL, se realiza consejo dietético y nuevo perfil lipídico a los 6 meses: se clasifican en "alta probabilidad de HF" si tras dieta cLDL >190 mg/dL aislado o >160 mg/dL con historia familiar compatible, y "sospecha de HF" si cLDL >130 mg/dL con historia familiar compatible. En ambos casos se indica estudio genético de HF. Los pacientes con cLDL >190mg/dL o >160 mg/dL con historia familiar, se incluyen directamente para estudio sin determinación de cLDL post-dieta. El estudio genético se realiza, tras consentimiento informado, por secuenciación de nueva generación (NGS) mediante el kit *Lipidincode®*,que estudia mutaciones relacionadas con hipercolesterolemia autosómica dominante (genes LDLR, APOB, PCSK9y APOB), hipercolesterolemia autosómica recesiva (gen LDLRAP1) o una enfermedad con rasgos fenotípicos comunes con las anteriores (gen LIPA).En caso de positividad se realiza estudio en cascada a los familiares directos.

Resultados
Se recogen datos de 38 casos índice (20 niños, 18 niñas), edad media en la primera visita 8,8 años ± 3,6 años (1-17), CT 270±43 mg/dL (198 a 357) y cLDL de 191±43 mg/dL (127- 293). 19 pacientes se incluyen directamente en el estudio genético. Tras dieta se incluyen 8 más, y los 11 restantes se excluyen por no cumplir criterios. Los 27 casos índice estudiados (15 niños, 12 niñas) presentan una edad media de 8,7±4 años (1-17), CT 288±36 mg/dL (234 a 357), cLDL 210,11±37 mg/dL (149-293) y cLDL promedio 202±31 mg/dL (147- 271) . Se obtiene estudio genético positivo en 14 pacientes (52%): 13/19 de los de alta probabilidad (68,4%) versus 1/8 (12,5%) de los de sospecha (p<0,05). En los casos positivos se realiza estudio en cascada directa a 16 familiares de primer grado, obteniendo 12 casos (75%) de HF (3 hermanos, 9 progenitores). Los 11 pacientes excluidos presentan niveles menores de CT, cLDL inicial y cLDL promedio respecto a los estudiados (p<0,05). Dentro de los estudiados, encontramos diferencias en cuanto al CT inicial y el cLDL promedio (p<0.05) entre los pacientes con estudio genético positivo y negativo, pero no en el cLDL inicial. Todos los pacientes con HF presentan cLDL en rango de tratamiento, aunque en 2/14 no se ha iniciado por edad de los pacientes. De los negativos, presentan cLDL en rango de tratamiento 6 de los 13 pacientes (46%).

Conclusiones
- La aplicación de este cribado oportunista aumenta la detección de pacientes afectos de HF, apoyando que la población pediátrica es una población diana ideal para la detección de casos índice a nivel poblacional. En caso de positividad de la mutación, se debe realizar un cribado en cascada directa a familiares e iniciar tratamiento según niveles de cLDL.
- Además del perfil lipídico, es fundamental la historia clínica familiar para aumentar la sensibilidad del test genético.

Bibliografía
Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J.2015; 36(36):2425-37.

SP2/d2d3-176 *Metabolismo y Nutrición*
DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTE AFECTA DE SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP
García Navas, P.(1), Ruíz Del Campo, M.(1), Martínez De Salinas Santamaría, M.A.(1), Araújo Vilar, D.(2).

(1) Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño. (2) Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Introducción
Las lipodistrofias son un conjunto heterogéneo de trastornos caracterizados por una pérdida o desaparición de tejido adiposo. Son enfermedades extremadamente infrecuentes y que tienen graves consecuencias para las personas que las padecen. Estos trastornos pueden estar asociados con una forma grave de síndrome metabólico por el depósito anormal de grasa. La pérdida de tejido adiposo causa una disminución de los niveles de leptina, lo que conlleva a la hiperfagia. El exceso de calorías se almacena como grasa en hígado y tejido muscular, lo que provoca una resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática. La lipodistrofia congénita generalizada (Síndrome de Berardinelli-Seip) es un trastorno autosómico recesivo, en el que la pérdida de tejido adiposo se presenta durante los primeros años de vida. Clínicamente presentan acantosis nigricans, abdomen distendido y características acromegaloides. Presentan ca-

racterísticas específicas según el gen responsable de cada subtipo. Metabólicamente destacan hipertrigliceridemia, diabetes no cetósica de difícil control. Sin tratamiento el fallecimiento es antes de los 50 años. El tratamiento consiste en dieta y ejercicio, tratamiento de las comorbilidades metabólicas y Leptina recombinante humana.

Descripción del Caso
Paciente mujer de 14 años afecta de Síndrome de Berardinelli-Seip presenta episodio de descompensación coincidiendo con suspensión de tratamiento habitual con leptina recombinante humana por problemas administrativos. Antecedentes personales: Diagnosticada en Pakistan a los 4 años de edad de diabetes. A su llegada a nuestro hospital con 5 años, es diagnosticada de Sd. De Berardinelli-Seip. Se inicia tratamiento con leptina a los 8 años. Presenta buena respuesta al tratamiento con mejora clínica y analítica. Tratamiento habitual: Insulina Detemir (1,5 UI/kg/día) A los 3 meses de suspender tratamiento presenta empeoramiento del estado general con dolor abdominal, lumbar e hiperglucemia mantenida, que requiere ingreso hospitalario. EF: Ausencia de tejido adiposo, acantosis en axilas. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen globuloso con palpación normal. Pruebas complementarias: -Analítica: Glucemia 319 mg/dL, triglicéricos 7068 mg/dL, colesterol 889 mg/dL, HbA1c no calculable, Lipasa 27 UI/L. -Ecografía abdominal: sin alteraciones -TAC abdomen: Hepatomegalia difusa sin lesiones focales. Esplenomegalia más discreta de densidad homogénea.

Evolución
A su ingreso dada la hiperglucemia mantenida, se aumenta insulina hasta 4.3 UI/Kg/día y se añade posteriormente tratamiento con metformina. Se inicia también omega 3 y fibratos. Persiste durante 7 días dolor abdominal y lumbar. Ante el importante empeoramiento se consigue reinicio de tratamiento con leptina recombinante humana con mejoría progresiva. Disminución del dolor y del perímetro abdominal. A los 8 días de tratamiento presenta disminución de los triglicéridos a 1224 mg/dL y del colesterol a 305 mg/dL. La HbA1c es de 13.1%, no disponemos de cifra previa al reinicio del tratamiento (Tabla 1). Seguimiento posterior en consulta con mejoría progresiva. Permite disminución de las dosis de insulina, aún se mantienen resto de medicaciones.

Conclusiones
El tratamiento con leptina recombinante humana concede a los pacientes una mejora en su calidad de vida y de su situación metabólica. El rápido empeoramiento de la paciente tras suspenderlo hace necesario un tratamiento continuado con un seguimiento estrecho en consultas de Endocrinología.

Tabla 1. Evolución analítica

	Año previo	Tras suspensión	Tras reintroducción (45 días)
TG (mg/dL)	171	7068	444
Colesterol (mg/dL)	122	889	203
HbA1c (%)	8.1	No calculable	10.5

SP2/d2d3-177 *Metabolismo y Nutrición*
DIMORFISMO SEXUAL EN LOS NIVELES SÉRICOS DE ADIPONECTINA DE ALTO PESO MOLECULAR DURANTE EL DESARROLLO

González Cervera, R.[1], Martín Rivada, Á.[1], Ahijado Agudo, J.M.[1], Orós López, C.[1], Argente, J.[1], Martos Moreno, G.Á.[1].

[1] Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción
Está bien establecida la relación existente entre los niveles séricos de adiponectina y la sensibilidad a insulina tanto en niños como en adultos con obesidad. Los niveles de adiponectina sérica en niños sanos experimentan una evolución diferencial en la pubertad en función del sexo, observándose un descenso de los mismos en varones a partir de la pubertad media, pero no en el sexo femenino. Actualmente, no existen referencias en nuestro medio de la evolución de los niveles de los multímeros de alto peso molecular (HMW-) de adiponectina a lo largo del desarrollo puberal en niños sanos.

Objetivos
1) Caracterizar la evolución de los niveles séricos de HMW-adiponectina a lo largo del desarrollo en niños sanos de ambos sexos. 2) Estudiar la eventual relación de los niveles de HMW-adiponectina con los parámetros metabólicos, factores de crecimiento y esteroides sexuales en el desarrollo.

Pacientes y métodos
Estudio transversal de 430 niños y adolescentes sanos, 53,4% (n= 242) de sexo masculino y 46,6% (n=188) femenino con un IMC estandarizado comprendido entre -1,5 y +1,5 SDS (Hernández et al. 1988). El 48,6% (n=209) estaban en estadio prepuberal (Tanner I); 9,3% (n=40) al inicio de su pubertad (Tanner II);21,1% (n=91) en media pubertad (Tanner III y IV) y 20,9% (n=90) habían completado su pubertad (Tanner V). En una extracción practicada tras ayuno nocturno de 12 horas se determinaron sus niveles séricos de HMW-adiponectina mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia (Fujirebio®, Tokio (Japón), coeficientes de variación intra- e interensayo 5,2–6,9 y 2,8–4,5%, respectivamente), junto con los niveles de glucemia, insulinemia (inmunoensayo de quimioluminiscencia, Liaison® Diasorin; calculando el índice HOMA); colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos (método colorimétrico enzimático Beckman® AU680); IGF-I e IGFBP-3, estradiol en niñas y testosterona en ni-

ños (Liaison® Diasorin), evaluando la relación de los niveles de HMW-adiponectina con los del resto de parámetros.

Resultados
Al analizar la cohorte en conjunto, se observaron niveles más elevados de HMW-adiponectina en el estadio prepuberal respecto al resto de estadios (p<0,001, Tabla), con una correlación negativa de aquellos con la edad (rho=-0,28; p<0,001) y los niveles de IGF-I e IGFBP-3 (rho=-0,26 y -0,23, respectivamente; ambos p<0,001), con coeficientes de correlación inferiores a 0,2 con los parámetros metabólicos estudiados y sin correlación con el IMC estandarizado. Al analizar ambos sexos por separado, se observó que las diferencias en los niveles de HMW-adiponectina entre estadios de desarrollo puberal alcanzaban significación estadística exclusivamente en el sexo masculino (p<0,001), con una progresión descendente a lo largo del desarrollo puberal (p<0,001, Tabla), una correlación negativa entre los niveles de HMW-adiponectina y testosterona (rho=-0,36; p<0,001) y robusteciéndose las correlaciones entre los niveles de HMW-adiponectina y edad (rho=-0,40; p<0,001), IGF-I e IGFBP-3 (rho=-0,34; p<0,001 ambos).

Tabla

Estadio de desarrollo	HMW adiponectina (µg/ml)		Comparación entre sexos
Prepuberal (Tanner I)	Todos	6,21±2,66	p<0,001
	Femenino	6,82±2,59	
	Masculino	5,74±2,63	
Inicio de pubertad (Tanner II)	Todos	4,96±1,95	No significativo
	Femenino	5,51±1,19	
	Masculino	4,66±1,51	
Pubertad media (Tanner III+IV)	Todos	4,98±2,13	p<0,001
	Femenino	6,07±2,35	
	Masculino	4,34±1,70	
Pubertad completada (Tanner V)	Todos	5,17±2,29	p<0,001
	Femenino	6,12±2,06	
	Masculino	4,03±2,03	

Conclusión
El desarrollo puberal determina una evolución diferencial entre ambos sexos de los niveles séricos de HMW-adiponectina, con un descenso fisiológico de los mismos en el sexo masculino influido por el incremento de los niveles de testosterona.

SP2/d2d3-178 *Metabolismo y Nutrición*

EL NADPH COMO FACTOR LIMITANTE EN LA RESPUESTA ANTIOXIDANTE DE LOS ERITROCITOS DE LOS NIÑOS OBESOS PREPUBERALES CON RESISTENCIA A LA INSULINA

Mateos, R.M.[1], González-Domínguez, A.[2], Visiedo, F.M.[2], Ruiz-Mateos, B.[2], Ruiz-Ocaña, P.[3], Lechuga-Sancho, A.M.[4].

[1] Dpto. Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz, Puerto Real. [2] Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA) , Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. [3] Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. [4] Dpto. Materno-Infantil y Radiología. Facultad de Medicina. Univrsidad de Cádiz, Cádiz.

Objetivos
La inflamación y estrés oxidativo subclínico crónico de los niños y niñas obesos con resistencia a la insulina (RI) se correlaciona con una actividad antioxidante deficiente de los eritrocitos de estos niños, respecto al resto de niños obesos sin RI o niños sanos. La enzima catalasa está entre los antioxidantes endógenos del eritrocito más afectados, presentando una actividad deficiente ante situaciones de estrés puntual, como la ingesta aguda de glucosa. Modificaciones postraduccionales se postulan entre los mecanismos moleculares que pudiesen estar afectando a la enzima. No obstante, la dependencia de la enzima al cofactor NADPH podría ser determinante también en su inhibición. Por tanto, el objetivo de este trabajo es analizar la producción de NADPH, así como la concentración de glutatión total y razón glutatión reducido (GSH)/glutatión oxidado (GSSG), para estudiar el estado rédox del eritrocito. Además, medimos la actividad glutatión reductasa, glutatión peroxidasa y actividad catalasa, todas dependientes de NADPH. Todo ello, en los eritrocitos de niños obesos con y sin RI a tiempo basal y en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Pacientes y métodos
Se purificaron los eritrocitos de niños y niñas obesos con RI (n=9; RI+) y sin RI (n=6; RI-) durante la SOG (0, 1 y 2h; 75 g. glucosa) y en niños sanos (n=10) a tiempo basal, clasificados según análisis antropométrico y clínico. Mediante técnicas espectrofotométricas se analizó la producción de NADPH y concentración de glutatión total (GSHt=GSH+GSSG), razón GSH/GSSG, así como la actividad de las enzimas glutatión reductasa, glutatión peroxidasa y catalasa.

Resultados
En los niños obesos en general, la concentración de glutatión intraeritrocitario es menor que en niños sanos, sin embargo, en los niños Ob.RI+ la disponibilidad basal de glutatión reducido es significativamente mayor que en los Ob.RI-, consumiéndose dicho glutatión reducido a lo largo de la SOG. Sin embargo, en Ob.RI- la disponibilidad de glutatión reducido aumenta a las 2h tras la SOG, en respuesta a un incremento previo de actividad GR en estos niños. La deficiente actividad GPX y CAT, especialmente en Ob.RI+, muestran la limitada capacidad de eliminación de peróxido de hidrógeno de sus eritrocitos, favorecida a su vez por un descenso en la producción de NADPH por la enzima glucosa-6-P deshidrogenasa en Ob.RI+.

Conclusiones
Se demuestra que la limitada disponibilidad de poder reductor (NADPH) en el eritrocito de los niños obesos, en general, influye en la capacidad de regenerar glutatión reducido en los obesos en general y en especial en los Ob.RI+, lo que a su vez se asocia a una disminución en la actividad de las peroxidasas eritrocitarias dependientes de NADPH.

SP2/d2d3-179 *Metabolismo y Nutrición*
ESPECTRO CLÍNICO DEL RAQUITISMO

Alcázar Villar, M.J.[(1)], García Rastrilla, R.[(1)], Rivero Martín, M.J.[(1)], Alarcón Alacio, T.[(1)], Hindo Jazrawi, D.[(1)], Montes Bentura, D.[(1)].

[(1)] Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

El raquitismo es el fallo de la mineralización del hueso en crecimiento, pudiendo diferenciarse dos grupos: calciopénicos (vitamina D dependientes) e hipofosfatémicos. La mayor parte son carenciales (déficit de vitamina D y calcio), pero un 13 % tienen base genética. Algunos de los raquitismos de causa genética pueden presentar peculiaridades en el fenotipo /exploración física, que orientan al diagnóstico. El tratamiento dependerá de la causa y varía en cada una de ellas.

Caso1
varón de 8 meses remitido a urgencias por crisis convulsiva. Recibió lactancia materna (LM) exclusiva 6 meses, no profilaxis con vitamina D. AF: madre marroquí, escasa ingesta de lácteos (200 ml leche/día en embarazo). Peso: 10.7 kg (1.56 DE), Longitud: 71.5 cm (0.16 DE).P.C:46 cm(0.62 DE). Bioquímicamente presenta hipocalcemia, hipofosforemia, PTH elevada y vitamina D disminuida (tabla 1). EKG: QT largo. Serie ósea compatible con raquitismo. Se repone calcio intravenoso y posteriormente oral junto con vitamina D. Diagnóstico: raquitismo carencial.

Caso2
niña de 2 años, remitida por deformidad y marcado varo de EEII desde los 9 meses. LM hasta la actualidad. No profilaxis con vitamina D. AF: madre marroquí. EF: Peso: 10.550 (P10); Talla: 80.5 cm(P 3-10),PC: 48 cm (P 50). FA cerrada. Algunos dientes en cono. Bioquímicamente presenta normocalcemia, hipofosforemia, elevación de PTH y vitamina D disminuida (tabla 1). Serie ósea compatible con raquitismo. Se inicia tratamiento con vitamina D3 y ajuste de la ingesta de calcio. Diagnóstico: raquitismo carencial.

Caso3
niña de 4 años remitida por dificultad progresiva en la marcha desde el año. AP: nacida en España, estancia alternante entre Marruecos y España. LM y profilaxis con vitamina D el primer mes de vida. AF: talla baja en rama paterna. EF: Peso: 13.55 kg (-0.86 DE).Talla:85.5 cm(-3.42 DE).PC:50 cm(0.34 DE). Deformidad moderada en varo de piernas, pies planos valgos. Bioquímicamente presenta normocalcemia, hipofosforemia, elevación de PTH y Vitamina D en límite bajo (tabla 1). FGF 23: 189.0 RU/ml.FGF 23 189.0 Serie ósea compatible con raquitismo. Inicia tratamiento con calcio y vitamina D, persistiendo hipofosforemia tras normalización de Vitamina D. Ante sospecha de raquitismo hipofosfatémico familiar asociado se inicia tratamiento con fosfato y calcitriol. Estudio genético: estudio PHEX NM_000444.5 ChrX:g.22096953A>G c.850-2A>G; p.? Heterocigoto.

Caso4
niña de 5 meses. AF: madre raquitismo hipofosfatémico familiar. Diagnóstico: 50 días de vida. Bioquímicamente presenta normocalcemia, hipofosforemia, PTH y Vitamina D en rango de normalidad (tabla 1). A los 6 meses signos radiológicos de raquitismo. Estudio genético: heterocigosis de la variante c.542C>A(p. Ser181*) en el gen PHEX. Tratamiento inicial con fosfato y calcitriol. Por evolución desfavorable inicia Borosumab a los 8 años.

Caso5
varón de 16 meses remitido por sospecha de raquitismo. Recibió LM 2 meses. Estancamiento ponderoestatural desde los 6-9 meses. AF: Padres marroquíes consanguíneos. EF: Peso: 9.97 kg (-1.14 DE).Talla: 77cm (-1.34 DE).PC: 49cm (0.8 DE). Alopecia, pelo ralo, frente prominente, deformidad de EEII, ensanchamiento de muñecas, rosario costal. Bioquímicamente presenta hipocalcemia, marcada elevación de PTH y Vitamina D disminuida (tabla 1). FGF 23:> 443,0 RU/ml. Serie ósea compatible con raquitismo. Diagnóstico de raquitismo vitamina D resistente tipo 2 confirmado genéticamente. Estudio VDR NM_001017535.1Chr12:g.47878981T >C C.133>g;P(Lys45Glu) Homocigoto. Recibe tratamiento con calcio y calcitriol a dosis altas.

Recomendaciones
Es importante conocer las distintas causas de raquitismo a fin de no retrasar el tratamiento. Tabla 1

CASO CLÍNICO	Sexo	Calcio (mg/dl)	Fosfato (mg/dl)	Magnesio (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Vit D (ng/dl)	F.Alcalina (U/L)	Genética	Diagnóstico
1	V	5,30↓↓	3,6↓	1,6↓	1037↑↑	8,3↓↓	463↑		R.Carencial
2	M	9,1	3,5↓	2,1	169↑	6↓↓	1428↑↑		R.Carencial
3	M	9,3	2,1↓↓	1,9	138↑	20,81↓	878↑	Mutación en PHEX	R.HXL + carencial
4	M	10,4	3↓	2,2	52	42	851↑	Mutación en PHEX	R.HXL
5	V	8,3↓	2,6↓↓	2,1	1040↑↑	19↓	2990↑↑↑	Mutación en VDR	R.vitamina D resistente tipo2

SP2/d2d3-180 *Metabolismo y Nutrición*
EVALUACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN EL SÍNDROME CORNELIA DE LANGE

Ascaso Matamala, A.M.[1], Matute-Llorente, A.[2], Llorente Cereza, M.T.[3], Pie Juste, J.[4], Ramos Fuentes, F.[3], Trujillano Lidon, L.[3], González Gayan, L.[3], Bueno Lozano, G.[3].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2] GENUD. (Growth, Exercise, Nutrition and Development) Research Group. , Zaragoza. [3] Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. [4] FACULTAD DE MEDICINA, ZARAGOZA, Zaragoza.

Objetivos
El síndrome Cornelia de Lange (CdLS) [(OMIM) 122470, 300590, 300882, 610759 y 614701)] se caracteriza por rasgos faciales distintivos, microcefalia, retraso del crecimiento y anomalías en sistemas de múltiples órganos con posible afectación ósea como anomalías vertebrales. El gen *NIPBL* está afectado en aproximadamente el 50% de los pacientes y es el principal gen causante del síndrome. No existen datos sobre la composición corporal y la densidad mineral ósea (DMO) en personas con esta afectación. El objetivo de este estudio fue evaluar la composición corporal (masa magra y grasa) y la densidad mineral ósea total y en columna lumbar en este grupo de pacientes.

Material y métodos
Se utilizó una combinación de características cardinales y sugestivas para diagnosticar el fenotipo CdLS, se basó en los recientes criterios porpuestos por Kline et al [1]. El CdLS clásico se indica con una puntuación de> 11; una puntuación de 9-10 indica CdLS no clásico. Además, todos los individuos con CdLS fueron sometidos a análisis molecular incluyendo *NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, BRD4 y ANKRD11*. Nueve individuos con CdLS (5 mujeres y 4 varones, caucásicos y con edad media de 18.3±10.9 años, rango (5-38 años) y 30% en estadío prepuberal; fueron evaluados con exámenes de DMO en la columna lumbar (LS) y la cabeza sin cuerpo total. Así mismo, se analizaron niveles séricos de calcio, fósforo, 25-OH-Vitamina D y hormona paratiroidea (PTH). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores.

Resultados
Cinco participantes tuvieron una puntuación en el fenotipo CdLS superior a 11, mientras que tres tuvieron una puntuación de 9 puntos. Además, 7 individuos tenían variantes patogénicas en el gen *NIPBL*. Dos participantes presentaron una puntuación clínica superior a 11 puntos, con dignóstico genético pendiente. No se encontraron antecedentes de fracturas clínicamente significativas en nuestra muestra; a excepción de un paciente que había sufrido una fractura de húmero causada por una convulsión. La densidad mineral ósea de área en la columna lumbar (LS) y la cabeza sin cuerpo total (TBLH) después de ajustar la altura para la puntuación Z score de edad, se encontraron dos individuos con una DMO disminuida (inferiores a -2.0 DE). La media de la densidad mineral ósa de columna lumbar en los niños y adolescentes en la muestra fue de 0.1±0.7 S.D.S ajustado al z-score. Los niveles medios de calcio, fósforo, 25-OH-Vitamina D y PTH variaron (9.4±0.5 mg/dl /3.4±0.8 mg/dl/23.0±5.7 ng/ml/ 36.5±18.2 pg/ml) respectivamente. Los valores más disminuidos de calcio, fósforo y vitamina D se encontraron en los pacientes de mayor edad. El porcentaje medio de grasa corporal de los participantes fue de 34.3±8.2 % (12359.4±6342.0 gramos) y el promedio de masa magra fue 23107.5±10662.6 gramos. La talla media de la muestra fue 139.3±23.3 cm (a -1.8±1.5 DE), con un índice de masa corporal medio de 18.7±4.7 kg/m2 (a -0.5±1.7 DE).

Conclusión
En conclusión, las personas con CdLS tienen altos niveles de grasa corporal (> 25%) en detrimento de los niveles de masa corporal magra. No se ha demostrado en pacientes CdLS afectación en la densidad mineral ósea, sobre todo en los pacientes más jóvenes, sin repercusión en el metabolismo fosfocálcio. Sin embargo, en los pacientes de mayor edad, puede haber un empeoramiento en el metabolismo fosfocálcico especialmente una caída en la vitamina D, que podría ser la causa de la disminución de la densidad ósea. Por lo tanto, la evaluación de la composición corporal así como la monitorización longitudinal del metabolismo fosfocálcico parece ser necesaria en estos pacientes.

Bibliografía
1. Kline et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Genet. 2018 Oct;19(10):649-666. doi: 10.1038/s41576-018-0031-0.

SP2/d2d3-181 *Metabolismo y Nutrición*
EVALUACIÓN DEL RIESGO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR DE ADOLESCENTES CON OBESIDAD MODERADA-SEVERA. ESTUDIO DE CASOS-CONTROLES

Siurana, J.M.[1], Ventura, P.S.[1], Sabaté, A.[2], Riaza, L.[2], Clemente, M.[2], Torres, M.[1], Bosch, Z.[1], Herrero, X.[1], Campos, A.[2], Fábregas, A.[2], Moragas, E.[2], Soler, L.[2], Yeste, D.[2].

[1] Hospital HM Nens, Barcelona. [2] Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Objetivo
Evaluar cambios en el sistema cardiovascular y remodelamiento ventricular como consecuencia de la obesidad.

Pacientes y métodos
Estudio prospectivo multicéntrico casos-controles llevado a cabo en dos hospitales pediátricos. La población de estudio está formada por 32 adolescentes afectados de obesidad mórbida y con comorbilidades asociadas y la población control por 22 adolescentes sanos con normo-peso y estadio de Tanner IV-V. Pruebas complementarias realizadas: perfil bioquímico y lipídico, electrocardiograma, ecocardiografía Doppler-color estructural y funcional y ecografía de carótidas.

Resultados
En la Tabla se muestran los resultados de las variables analizadas para cada población y el valor p.

Discusión
Las diferencias observadas en los índices cardiacos indican que los adolescentes obesos presentan un aumento significativo del índice de masa del ventrículo izquierdo y, aunque la fracción de eyección no se ha observado alterada, existe una disfunción sistólica y diastólica precoz, como así indican los valores de Strain y el cociente E/A mitral. A nivel cardiovascular las diferencias observadas en el grosor de la capa íntima-media no tienen una significación clínica relevante, puesto que los valores están dentro del rango de normalidad. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los índices de insulino-resistencia y en las concentraciones plasmáticas de HDL y triglicéridos. Se observa una correlación significativa positiva entre la tensión arterial, índices cardiacos, insulino-resistencia y niveles de triglicéridos, y negativa respecto a niveles de HDL y vitamina D.

		Casos	Controles	Valor P
Datos antropométricos	Edad (años)	13,6 (13,1-14,2)	14 (13,3-14,7)	0,45
	IMC	38,2 (36,5-40)	20,2 (19,1-21,3)	**<0,01**
	Índice Masa Triponderal*	23 (21-25)	12 (11-13)	**<0,01**
	Perímetro Cintura (cm)*	118 (110-125)	69 (65-73)	**<0,01**
Deporte (horas/semana)		2,8 (2-3,5)	4,9 (4,1-5,7)	**<0,01**
Tensión arterial	TAS (mmHg)	127 (123-131)	108 (104-112)	**<0,01**
	TAD (mmHg)	74 (70-78)	61 (58-64)	**<0,01**
Electrocardiografía	Intervalo QTc (mseg)	388 (381-396)	378 (367-389)	0,11
	Segmento PR (mseg)	127 (120-133)	134 (124-144)	0,22
Ecocardiografía doppler color	Fracción eyección VI (%)	67 (65-70)	68 (66-70)	0,71
	Índice masa VI (gr/m^{2,7})*	52 (44-60)	32 (27-37)	**<0,01**
	E/A mitral	1,6 (1,5-1,7)	2,1 (2-2,3)	**<0,01**
	E/E' septal	7,9 (7,4-8,3)	7,9 (7,4-8,3)	0,99
	E/E' lateral	6,8 (6,3-7,3)	7,1 (6,4-7,7)	0,52
	S' septal	0,09 (0,08-0,1)	0,08 (0,07-0,09)	0,09
	2D-STE AFI (%)*	-16,8 (-14,5 a -19,1)	-22,3 (-21 a -23,6)	**<0,01**
Ecografía de carótidas	GIM erecho (mm)	0,47 (0,45-0,48)	0,45 (0,44-0,47)	0,34
	GIM izquierda (mm)*	0,47 (0,43-0,51)	0,44 (0,42-0,47)	**<0,01**
Bioquímica	HbA1c (%)	5,5 (5-6)	5,2 (5,1-5,4)	0,2
Índices IR	HOMA-IR*	6,4 (4-8,8)	1,3 (0,9-1,6)	**<0,01**
	QUICKI	0,29 (0,28-0,3)	0,36 (0,35-0,37)	**<0,01**
Perfil lipídico (mg/dL)	Colesterol total	156 (143-168)	154 (143-165)	0,8
	LDL	94 (82-106)	86 (72-99)	0,32
	HDL	42 (37-46)	58 (53-64)	**<0,01**
	Triglicéridos	134 (101-167)	65 (57-73)	**<0,01**
Vitamina D (pg/ml)		17,9 (10,4-25,4)	33,5 (23,7-43,6)	0,07

Conclusiones
Los adolescentes afectados de obesidad mórbida presentan cambios precoces de disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica y ausencia de alteración de la pared carotidea.

Media e intervalo de confianza 95%. Valor P calculado por ANOVA. *Mediana e intervalo intercuartil 25-75%. Valor P calculado por prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney). IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; VI: Ventrículo izquierdo; 2D-STE AFI: Índice Strain calculado mediante programa AFI; GIM: Grosor capas íntima-media carotídeas

SP2/d2d3-182 *Metabolismo y Nutrición*
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y OTRAS CARACTERÍSTICAS EN UNA MUESTRA DE NIÑOS OBESOS

Ontoria Betancort, C.[(1)], García De Pablo, I.[(1)], Portela Liste, A.[(1)], Rodrigo Bello, M.T.[(1)], Marichal Hernández, C.[(1)], García Nieto, V.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Objetivos
Descripción y comparación de los diferentes factores relacionados con la obesidad, en una muestra representativa de niños obesos y no obesos.

Material y métodos
Estudio observacional prospectivo, de tipo caso-control. Se estudiaron 69 niños de ambos sexos con diagnóstico de obesidad (IMC> +2 DE de la media según población de referencia) y de entre 6 a 14 años de edad. Se asignó un grupo control de 76 niños sanos de características similares. Se analizaron variables relacionadas con los antecedentes personales y familiares de primer grado, somatometría y exploración física y parámetros analíticos. Se realizó una sobrecarga oral de glucosa y una exploración ecográfica abdominal para determinar la existencia de hígado graso no alcohólico en todos los pacientes. Se definió Síndrome Metabólico según los criterios de la International Diabetes Federation para población pediátrica.

Resultados
El IMC paterno y materno en el grupo de los niños obesos fue superior respecto al grupo control (p<0,001). Asimismo, los factores de riesgo cardiovascular fueron más frecuentes en los progenitores de los niños obesos, principalmente la DM tipo 2 (p=0,003) y la HTA (p=0,017) paternas y la diabetes gestacional materna (p=0,047).En el grupo de niños obesos, la duración de la lactancia materna fue menor (p=0,039). No observamos diferencias en cuanto a la ganancia ponderal materna en la ges-

tación y el peso al nacimiento entre ambos grupos. El 66,7% de los obesos mostró un rebote adiposo precoz. La acantosis nigricans, fue el hallazgo más común en la muestra de niños obesos, ya que se objetivó en el 68,1 % (n=47) de los casos, seguido de las estrías de distensión (52,2%). El 100% de los niños obesos presentó un perímetro de cintura por encima del percentil 90. El 16,3% de los pacientes con obesidad cumplió criterios diagnósticos de síndrome metabólico. Al comparar los diferentes factores de riesgo cardiovascular entre los niños obesos y no obesos, se objetivó que la frecuencia de HTA, hipertrigliceridemia, HDLc bajo y resistencia a la insulina, fue significativamente superior en el grupo de obesos (p<0,001). Asimismo, se apreció en los pacientes obesos, niveles más altos de transaminasas, TSH, PCR y ácido úrico (p<0,001). No objetivamos diferencias en relación a los niveles de vitamina D. Además, el 50,7% de los niños obesos mostró datos ecográficos de hígado graso.

Conclusiones

Los sujetos obesos asocian con mayor frecuencia otros factores de riesgo cardiovascular. Los factores genéticos parecen jugar un papel clave en la aparición de obesidad infantil. Un importante porcentaje de niños obesos presentó hígado graso no alcohólico e hiperuricemia, alteraciones que se sugieren implicadas en la patogenia de la obesidad y del síndrome metabólico.

SP2/d2d3-183 *Metabolismo y Nutrición*

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA, SEGUIMIENTO EN UNA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR

Rodríguez Barber, E.[1], Murillo Vallés, M.[1], Valls Llussà, A.[1], García Jiménez, B.[1], Ros Peña, A.[1], Bel Comós, J.[1].

[1] Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HCF) es una causa genética de enfermedad cardiovascular precoz (ECVp), por lo que es importante iniciar el tratamiento lo antes posible (edad mínima de 6 años en pediatría). La prevalencia de la forma heterocigota es de 1/200-250 en población general. Se trata de una entidad de herencia básicamente autosómica dominante, estando muchos casos infradiagnosticados. Existe controversia sobre la necesidad de realizar screening universal o selectivo en determinados pacientes de riesgo.

Objetivos

Conocer las características de los pacientes pediátricos con hipercolesterolemia y sospecha de HCF según las guías europeas en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de pacientes pediátricos seguidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica por hipercolesterolemia entre 2010-2019. Se incluyen pacientes <18 años con hipercolesterolemia mantenida a pesar de medidas dietéticas (colesterol total (CT) >200mg/dL y/o colesterol-LDL (cLDL) >130mg/dL) y aquellos seguidos en la Unidad de Lípidos Familiar (ULF) multidisciplinar por alta probabilidad de HCF (cLDL >190mg/dL o >160mg/dL con historia familiar de ECVp o >130mg/dL con HCF confirmada genéticamente en la familia). Se analizan variables clínicas, epidemiológicas y estudio genético.

Resultados

Se recogen 69 pacientes (63,2% niñas, edad media al diagnóstico 6,7 años). El 5,9% presenta obesidad. El valor medio de CT al diagnóstico es 264,53mg/dL y cLDL 190,67mg/dL. El 94,1% presentan antecedentes familiares de primer grado de hipercolesterolemia (rama paterna 51,5%, materna 35,3% y ambas 7,3%). El 41% presentan antecedentes familiares de ECVp, con éxitus de un progenitor en 3 pacientes. En 13 casos (18,84%) el diagnóstico inicial de hipercolesterolemia es en los menores, realizándose diagnóstico a los familiares en cascada inversa. 35 pacientes son seguidos en la ULF por alta probabilidad de HCF, éstos presentan unos niveles de CT y cLDL superior a los de baja probabilidad (275,08 vs 259,20mg/dL y 204,08 vs 182,29mg/dL, respectivamente). El estudio genético resulta alterado en el 62,8%, 16 por mutaciones en genes que codifican el receptor de LDL (R-LDL) y 6 variantes de significado incierto en genes del R-LDL y de la lipoproteína ApoB. En 5 el estudio es indeterminado y 8 están pendientes. Además de las medidas dietéticas, un tercio (32,25%) de los pacientes >6 años inicia tratamiento con estatinas a una edad media de 9 años, más si pertenece al grupo de HCF (46,6 % vs 20,58%).

	Alta probabilidad de HCF	Baja probabilidad de HCF
N	35	34
Edad al diagnóstico (años)	5,9	7
CT al diagnóstico (mg/dL)	275,08 (199-383)	259,20 (198-346)
cLDL al diagnóstico (mg/dL)	204,08 (119-310)	182,29 (122-282)
cHDL al diagnóstico (mg/dL)	53,44 (28-72)	60,87 (24-91)
TG al diagnóstico (mg/dL)	85,57 (42-237)	99,05 (38-398)
Lipo(a) al diagnóstico (mg/dL)	33 (4,22-103)	6,23 (2,46-14)
IMC-DE >2	2	2
Estudio genético alterado	62,8%	-
Tratamiento estatinas en >6 años	46,6%	20,58%
Edad inicio de tratamiento con estatinas (años)	9,1	9,2
Ezetrol	3/29	0/39
cLDL tras tratamiento (mg/dL)	143,43 (98-248)	154,65 (96-288)

abla 1: Datos clínicos de pacientes con alta y baja probabilidad de HCF.

Tabla 1: Datos clínicos de pacientes con alta y baja probabilidad de HCF.

Conclusiones
En nuestro estudio la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia presentan un familiar de primer grado afecto. En el 18,84% de los casos se realiza diagnóstico en cascada inversa. En el grupo de pacientes con alta probabilidad de HCF, el estudio genético es positivo en más de la mitad de los casos. En nuestro estudio el tratamiento con estatinas se inicia a una edad media de 9 años, tal y como indican las guías aunque la cobertura es menor a la recomendada en la HCF. Cabe destacar la importancia del seguimiento en una ULF para implicar a todos los familiares y mejorar el seguimiento.

SP2/d2d3-184 *Metabolismo y Nutrición*
HIPERGLICEROLEMIA O PSEUDOHIPERTRIGLICERIDEMIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Martínez López, M.D.[1], Lázaro Rodríguez, I.[1], Garzón Lorenzo, L.[1], Pérez González, B.[2], Blanco Echevarría, A.[1], Cruz Rojo, J.[1].

[1] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. [2] CEDEM (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares), Madrid.

Introducción
La hiperglicerolemia es una entidad poco frecuente debida al déficit de glicerol kinasa. Esta entidad se transmite de forma recesiva ligada al X y se caracteriza por un aumento del glicerol libre plasmático y urinario. Puede presentarse como una forma aislada de deficiencia de glicerol kinasa o una deleción de genes contiguos ligados al cromosoma Xp21 que afecta a los genes DAX1 (hiperplasia adrenal congénita) y DMD (distrofia muscular de Duchenne). Según el tipo y la extensión de la mutación, la expresión clínica varía desde la forma grave mortal del neonato con síndrome de genes contiguos completo, a la hiperglicerolemia aislada del adolescente-adulto asintomática. Se denomina pseudohipertrigliceridemia puesto que a menudo se confunde con esta entidad, ya que el método de cuantificación de triglicéridos en suero en autoanalizadores estándar se basa en la cuantificación del glicerol, tanto el que está formando parte de los triglicéridos como de aquellas moléculas que circulan libres. Presentamos el caso de un adolescente remitido a nuestra unidad por presentar hipertrigliceridemia moderada-severa mantenida, no asociada a obesidad, malos hábitos alimentarios ni esteatosis hepática.

Caso Clínico
Varón de 15 años remitido por hipertrigliceridemia con valores superiores a 500mg/dl que persisten pese a la realización de dieta baja en grasas. Tenía antecedentes familiares de muertes por enfermedad cardiovascular (IAM) a edad temprana en la rama materna, padre con hipercolesterolemia controlada sin tratamiento farmacológico y primo materno con hipertrigliceridemia a estudio. La exploración física fue normal, tenía complexión atlética y un IMC de 23,17 Kg/m2. No xantomas ni xantelasmas. En la analítica, el colesterol total, LDL, Apo A y B fueron normales; y en la ultracentrífuga no se detectaron quilomicrones y las cifras de VLDL eran también normales. Se solicitó ecografía abdominal que no evidenció presencia de esteatosis ni otras alteraciones asociadas. Ante la sospecha clínica de deficiencia de glicerol kinasa, se solicitó determinación de glicerol en plasma 4873µmol/L [12-244] y en orina 4760mmol/mol [5-454]. La excreción de glicerol-fosfato en orina fue normal. El análisis genético mediante secuenciación masiva, detectó la presencia de una gran deleción en hemicigosis que abarcaba, al menos, los exones 11 y 12 del gen GK, también presente en la madre. Se trata de una variante nueva, no descrita hasta ahora en la base de datos HMGD profesional 2019.4. Queda pendiente confirmar y caracterizar el punto de rotura de la deleción mediante arrays de SNP y/o PCR de cadena larga.

Conclusiones
La hiperglicerolemia es una entidad poco frecuente que debe sospecharse en pacientes con hipertrigliceridemia persistente, con mala respuesta a fármacos hipolipemiantes, y cuyo suero es transparente y sin aumento de quilomicrones ni de VLDL en la ultracentrífuga. Su diagnóstico es esencial para evitar tratamientos farmacológicos ineficaces e injustificados en estos sujetos, así como para orientar el consejo genético de portadores y así prevenir la transmisión de formas graves y/o letales de esta enfermedad. El uso universal de métodos de determinación de triglicéridos con autoanalizadores que retiran el glicerol libre como paso previo a la adición de lipasa para la hidrólisis de los triglicéridos, eliminaría el diagnóstico erróneo de estos pacientes que hasta ahora se presentan clínicamente como “pseudohipertrigliceridemias”.

SP2/d2d3-185 *Metabolismo y Nutrición*
IMPACTO A LARGO PLAZO DE UNA ACTUACIÓN INTEGRAL SOBRE EL SUEÑO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD ABDOMINAL

Azcona San Julián, M.C.[1], Catalán Lambán, A.[1], Ojedad Rodríguez, A.[2], Chueca Guindulain, M.J.[3], Berrade Zubiri, S.[3], Marti Del Moral, A.[2].

[1] Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. [2] Universidad de Navarra, Pamplona. [3] Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Objetivos
Analizar la calidad del sueño en pacientes con obesidad abdominal tras realizar una intervención integral y valorar su relación con la evolución antropométrica.

Material y métodos
Reclutamos 122 participantes: niños y adolescentes de 7 a 16 años, diagnosticados de obesidad abdominal (perímetro cintura >p90) que participan en un estudio de intervención para perder peso durante 2 meses (fase intensiva), con seguimiento anual y a los dos años. Se dividieron los pacientes en dos grupos: intervención y control. En ambos grupos se recomendó aumentar su actividad física moderada-vigorosa en 200 minutos semanales. El grupo intervención realizó dieta mediterránea hipocalórica y el control siguió las recomendaciones de la pirámide alimentaria (SENC, 2007). El sueño fue evaluado al inicio, al final de la fase intensiva, al año y a los dos años mediante acelerometría durante 5 días incluyendo un fin de semana (wActisleep-BT, programa Actilife6). Los parámetros de sueño analizados fueron: latencia, eficiencia, tiempo de vigilia tras haberse iniciado el sueño (WASO), tiempo total que permanece en la cama, tiempo total de sueño (TST), número de despertares y duración de los mismos. El número de despertares fue expresado en valor numérico, la eficiencia en porcentaje y el resto de parámetros analizados en minutos. Se analizó la calidad del sueño globalmente, en los días entre semana y durante el fin de semana. Los parámetros antropométricos analizados fueron peso, IMC-SDS, perímetro de cintura y masa grasa. Para el análisis estadístico utilizamos STATA 12.0.

Resultados
En los parámetros antropométricos estudiados no existen diferencias grupales al inicio del estudio. Al finalizar la fase intensiva mejoran todas las determinaciones de antropometría, de manera más significativa en el grupo intervención, manteniéndose a lo largo del seguimiento del estudio, a excepción del peso que aumenta de forma significativa durante el segundo año. Al final de la fase intensiva y al año de seguimiento se detecta una mejoría significativa en todos los parámetros de sueño analizados, tanto en grupo control como intervención, salvo en el número de despertares del grupo control al final de la fase intensiva y la duración de los despertares al año de seguimiento. A los 2 años la duración de los despertares mejora significativamente en ambos grupos, mientras que la latencia, eficiencia, y WASO solo mejoran significativamente en el grupo intervención. Durante los fines de semana la latencia mejora significativamente en ambos grupos, mientras que la eficiencia, WASO, número de despertares, TST y tiempo de permanencia en cama mejoran significativamente sólo en el grupo intervención. A lo largo del resto de la semana los resultados son similares, salvo la latencia que sólo aumenta significativamente en el grupo intervención. En el modelo de regresión lineal existe asociación significativa entre el perímetro de la cintura y la eficiencia del sueño.

Conclusiones
Una intervención multidisciplinar en niños y adolescentes con obesidad abdominal mejora la calidad global del sueño, tras la fase intensiva y de forma mantenida al año y dos años de seguimiento.

SP2/d2d3-186 *Metabolismo y Nutrición*
IMPACTO DE LA GANANCIA DE PESO DURANTE EL PRIMER DE VIDA EN NIÑOS CON OBESIDAD
Vernaza Obando, C.[1], Molina Giraldo, P.[1], Amat Bou, M.[1], Llobet Garces, M.[1], Lerin Martinez, C.[1], Ramon Krauel, M.[1].

[1] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

Objetivos
Numerosos estudios poblacionales han demostrado que el crecimiento acelerado durante los primeros años de vida es un importante factor de riesgo de obesidad infantil y problemas metabólicos. El objetivo de este estudio es determinar si la ganancia de peso durante los dos primeros años de vida está asociada con el grado de obesidad (z-score IMC) a los 6-12 años de edad en una cohorte de niños con obesidad.

Materiales y Métodos
Estudio de cohorte transversal y retrospectivo de pacientes entre 6 y 12 años de edad con obesidad (z-score IMC >2.0 desviaciones estándar) visitados en la Unidad de Obesidad del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona entre el 2014 y 2019. En la visita se tomaron medidas antropométricas y se obtuvieron de forma retrospectiva las antropometrías del nacimiento y 6, 12 y 24 meses de edad. Se calcularon los z-score del peso en base a las tablas de crecimiento de la OMS. Se construyeron modelos estadísticos mediante regresiones lineales multivariantes para determinar la asociación entre el z-score IMC actual (variable dependiente) y el cambio de z-score del peso entre los 0 y 6 meses, entre los 6 y 12 meses y entre los 12 y 24 meses de edad (variables independientes). Dichos modelos se ajustaron por covariables que pueden afectar el crecimiento y el desarrollo de obesidad infantil, incluyendo la edad y el estadio puberal, el sexo, la edad gestacional y el z-score del peso al nacimiento, la vía del parto, lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses de edad, tabaquismo durante el embarazo y presencia de obesidad materna. Los resultados se expresan como tamaño del efecto estimado (B) con el intervalo de confianza del 95% (CI) y el valor p de la inferencia estadística.

Resultados
Se obtuvieron datos clínicos y antropométricos de 120 pacientes, el 58% de sexo femenino, media (DE) de edad de 9.6±1.5 años y de z-score IMC

de 3.24±0.92 kg/m2, el 67% eran prepuberales. Se detectó antecedente materno de obesidad en el 56% de los participantes, diabetes gestacional en el 13% y tabaquismo durante el embarazo en el 20%. El 66% nacieron por parto vaginal y el 52% recibió lactancia materna exclusiva los primeros 4 meses de vida. Se observó un aumento progresivo del z-score de peso durante los 2 primeros años de vida, siendo de 0.10±0.97 al nacimiento, e incrementando a 0.37±1.05, 0.90±1.13 y 1.19±1.20 a los 6, 12 y 24 meses de vida, respectivamente. De hecho, a los 6 meses el 27% presentaban un z-score de peso ≥1 DE (4% ≥2 DE), a los 12 meses el 44% un z-score ≥1 DE (17% ≥2 DE), y a los 24 meses el 54% un z-score ≥1 DE (19% ≥2 DE). Mediante las regresiones lineales multivariantes, observamos que tanto el incremento de z-score de peso entre 0 y 6 meses (B=0.17, CI: 0.04 - 0.31, p= 0.013) como entre 6 y 12 meses (B=0.20, CI: 0.02 - 0.38, p= 0.030) estaban significativamente asociados al z-score IMC actual. En cambio, la diferencia de z-score de peso entre 12 y 24 meses no guardaba correlación ninguna con el z-score IMC actual (B=0.01, CI: -0.20 - 0.22, p= 0.906).

Conclusiones
En esta cohorte de niños con obesidad, la ganancia de peso durante el primer año de vida, pero no durante el segundo, se asocia al grado de obesidad a los 6-12 años de vida. La implementación de medidas preventivas ya desde el primer año de vida puede ser una estrategia válida para combatir la obesidad infantil.

SP2/d2d3-187 *Metabolismo y Nutrición*
LA INFUSIÓN DE INSULINA REVIERTE LOS CAMBIOS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO HEPÁTICO INDUCIDOS POR LA LEPTINA

Barrios, V.[1], Canelles, S.[1], Frago, L.M.[1], Chowen, J.A.[1], Argente, J.[1].

[1] Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Objetivos
Las acciones de la leptina e insulina en el metabolismo hepático pueden ser contrapuestas. Ambas hormonas modifican la expresión de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento y la somatostatina, involucradas en la regulación de la síntesis y secreción de la hormona de crecimiento (GH). Esta hormona, así como la insulina, desempeñan funciones relevantes en el metabolismo lipídico hepático. Nuestros objetivos fueron los siguientes: 1. Evaluar si un incremento en la biodisponibilidad central de leptina modifica los niveles séricos de ácidos grasos no esterificados (NEFA) y triglicéridos y si esto se produce por cambios en el metabolismo lipídico hepático en respuesta al aumento de la insulina central. 2. Analizar la participación del eje de la GH en estos efectos. Material y métodos Animales: Doce ratas Wistar macho adultas se trataron i.c.v. con leptina (12 µg/día) y otras doce con salino durante 14 días. Otro grupo de doce ratas se trataron con salino y recibieron la misma cantidad de comida que aquellas tratadas con leptina. Se implantó otra cánula a estos tres grupos y se subdividieron cada uno de ellos en aquellos a los que se inyectó el último día, tras período de ayuno de 12 horas, salino o insulina (10 mU), sacrificándose 2 horas más tarde.

Métodos
Los NEFA y triglicéridos circulantes se midieron con kits específicos y colorimetría, la GH sérica por ELISA y la actividad hepática de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y la enzima málica (EM) por métodos enzimáticos y seguimiento de la absorbancia. Los niveles de ARN mensajero hipotalámicos de somatostatina e hipofisarios de su receptor tipo 2 y de GH, así como los hepáticos de carnitina palmitoiltransferasa I tipo 1a (CPT1a) y ácido graso sintasa (FAS) por PCR en tiempo real. La activación del transductor y activador de la transcripción 5 (STAT5), el principal mediador de las acciones de la GH y de la vía fosfatidilinositol-3 quinasa/Akt, relacionada con la señalización de la insulina, por un inmunoensayo múltiple en suspensión, tras la homogenización del hígado en un tampón de lisis con inhibidores de proteasas. Estadística: El estudio de la interacción entre la leptina e insulina se realizó por ANOVA de dos vías. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo por ANOVA de una vía, seguido de un test de Bonferroni.

Resultados
Encontramos un aumento de los niveles séricos de GH en las ratas tratadas con leptina e insulina, asociado a un incremento en los niveles de ARN mensajero de GH. Este aumento del mensajero de GH en este grupo está relacionado con una disminución de la expresión de somatostatina y de su receptor tipo 2, que media el efecto inhibidor sobre la síntesis y secreción de GH. En el hígado, había un aumento de STAT5 y de Akt en el grupo tratado con ambas hormonas. Nuestros resultados mostraron un aumento de la expresión de CPT1a, que sugiere un incremento de la lipólisis hepática y una reducción de los niveles séricos de NEFA y triglicéridos en las ratas tratadas solamente con leptina. Estas ratas experimentaron una disminución de la expresión de CPT1a y un aumento de la expresión de FAS y de la actividad de G6PDH y EM, así como una normalización de los niveles séricos de NEFA y triglicéridos después de la infusión de insulina.

Conclusiones
1. La infusión central de leptina e insulina modifica el metabolismo lipídico hepático. 2. Estos cambios en el metabolismo podrían deberse a la activación

del eje de la GH, donde podría estar involucrada una inhibición central de la acción de la somatostatina.

SP2/d2d3-188 *Metabolismo y Nutrición*
MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA MEDIANTE ACELEROMETRÍA EN UNA COHORTE DE NIÑOS CON OBESIDAD

Marqués Cabrero, A.[1], Remedios Mateo, L.[1], Sánchez Escudero, V.[1], González Vergaz, A.[1], Fernández Rodríguez, M.[1], García Lacalle, C.[1].

[1] Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Objetivo
El fin del estudio es cuantificar mediante un método objetivo, como es la acelerometría, el grado de actividad física realizada por una población de pacientes con obesidad.

Material y métodos
Estudio prospectivo de niños y adolescentes diagnosticados de obesidad en consultas de Endocrinología Pediátrica. Se analizaron al inicio y a los 6 meses variables clínicas: IMC (kg/cm^2) en valores absolutos y en desviaciones estándar (DE) (curvas de referencia Orbegozo1988), composición corporal mediante bioimpedanciometría (Tanita 313 TB). Se cuantificó en un periodo de seis días, que incluye el fin de semana, mediante un acelerómetro triaxial (Actigraph wGT3X-BT) el porcentaje de actividad física (TrostToddler 2011), lasKcal/día consumidas y la tasa metabólica en reposo estándar (METS).

Resultados
Participan 51 paciente con una edad media de 12,13 (rango 7,4-15,7) sin diferencias según sexo (51% varones, 49% mujeres). El 27% prepuberales y el 73% puberales. El IMC medio de nuestros pacientes era de 28,4 (±3,46) (+3,81 DE; ±1,18) con un porcentaje de masa grasa del 36.01% (±5,20). Todos ellos recibieron terapia grupal con pautas de hábitos de alimentación y actividad física saludables. Al inicio del estudio, el porcentaje de actividad sedentariarealizada era de un 31,9% (±12,1) los días laborables mientras que los fines de semana ascendía a 37,1% (±12,7).La tasa metabólica en reposo estándar era de 3,76 (±0,57). La media de Kcal/día consumidas entre semana fue de 1534,14 kcal (±618) frente a las 1297,81 (±630,8) en fines de semana (1392,29 Kcal/día totales; ±577,3). Los resultados de la acelerometría basal quedan reflejados en la tabla 1. A los 6 meses observamos una disminución estadísticamente significativa de la actividad sedentaria tanto en los días laborables (31,54%, p<0.001) como los fines de semana (36,85%, p<0,001) y aumento de los METS hasta niveles de actividad moderada (3,85). Esto contribuye a un incremento en el total de Kcal consumidas (1420,40 Kcal/día). Todo ello contribuye a una mejoría significativamente estadística (p<0.001) en las DE del IMC que disminuye de +3,81 (±1,18) a +3.59 (±1,36), y de la masa grasa que disminuye de de 36,01% (±5,2) a 35.2% (±7,7). No seobservan diferencias significativasentre sexos ni entre estadíos puberales.

Conclusión
Nuestros pacientes son más sedentarios los fines de semana respecto a los días laborables a pesar de tener mayor tiempo de ocio. Tras seis meses de seguimiento existe un aumento en la actividad física y el gasto metabólico, lo que contribuye a disminuir el grado de obesidad y a la mejoría de su composición corporal, al disminuir la masa grasa de manera significativa.

Tabla 1.

	METS	Kcal/día	% actividad sedentaria	% actividad ligera	% actividad moderada	Significación estadística
Días laborables	3,88	1534,14	31,99	32,94	34,48	*p<0,001*
Fines de semana	3,59	1297,81	37,16	29,51	32,34	

SP2/d2d3-189 *Metabolismo y Nutrición*
METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS PLACENTARIOS EN NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

Mas-Parés, B.[1], Gómez-Vilarrubla, A.[1], Díaz, M.[2], Ibañez, L.[2], López-Bermejo, A.[3], Bassols, J.[1].

[1] Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. [2] Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat. [3] Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

Objetivos
Los ácidos grasos maternos son nutrientes esenciales para el desarrollo apropiado del feto. Alteraciones en las enzimas desaturasas y elongasas, que están involucradas en el metabolismo de los ácidos grasos, se han asociado con distintas enfermedades cardiometabólicas. El objetivo de este estudio fue comparar el perfil de ácidos grasos placentarios y la actividad estimada de las enzimas desaturasas y elongasas en niños pequeños para la edad gestacional (PEG) y niños con peso adecuado para la edad gestacional (AEG).

Material y métodos
Se estudió el perfil de ácidos grasos placentarios en 153 niños nacidos a término (123 AEG y 30 PEG) mediante cromatografía de gases. La actividad de las enzimas desaturasas y elongasas se calculó a partir de la relación entre los ácidos grasos precur-

sores y el producto de los mismos. Los parámetros maternos (edad, índice de masa corporal y aumento de peso durante el embarazo) y neonatales (edad gestacional, sexo, peso placentario, peso y longitud al nacer) se obtuvieron de los registros clínicos.

Resultados
Los niños PEG mostraron concentraciones más altas de distintos ácidos grasos monoinsaturados [MUFA: ácidos palmitoleico, gonodoico y erúcico], y concentraciones más bajas de distintos ácidos grasos poliinsuturados [PUFA: ácidos α-linoleico (ALA), eicosadienoico, dihomo-g-linoleico (DGLA), eicosapentaenoico (EPA), adrenico, docosapentaenoico (DPA) y docosahexaenoico (DHA)] en comparación con los niños AEG (todos $p < 0.05$). La actividad de las enzimas desaturasas [$\Delta 5$ y $\Delta 6$] fue más alta en los niños PEG, mientras que la actividad de las enzimas elongasas [Elovl6, Elovl1-3-7c y Elovl2-5] fue más baja en comparación con los niños AEG. Dichos ácidos grasos y enzimas desaturasas y elongasas se asociaron con el peso y la talla al nacer independientemente de la edad gestacional y el sexo ($p < 0.05$). Se observaron también asociaciones significativas entre el aumento de peso gestacional y la concentración total de SFA ($r = -0.265$, $p = 0.001$), MUFA ($r = -0.166$, $p = 0.04$), MUFAn9 ($r = -0.268$, $p = 0.001$), PUFA ($r = 0.241$, $p = 0.004$) y PUFAn3 ($r = 0.285$, $p < 0.0001$).

Conclusiones
Nuestros resultados muestran un perfil diferencial de ácidos grasos y una actividad alterada de las enzimas desaturasas y elongasas en las placentas de niños PEG en comparación con niños AEG. Estos cambios en el metabolismo de los ácidos grasos placentarios pueden afectar el desarrollo fetal y podrían ser factores clave en las complicaciones metabólicas que caracterizan a los niños PEG.

SP2/d2d3-190 *Metabolismo y Nutrición*

MICRO-ARNS Y EXOSOMAS EN EL CONTROL METABÓLICO Y LA OBESIDAD

Frago Fernández, L.M.[(1)], Collado Pérez, R.[(1)], García Piqueras, J.[(2)], Guerra Cantera, S.[(1)], Argente Oliver, J.[(1)], Chowen King, J.A.[(2)].

[(1)] Hospital del Niño Jesús-Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. [(2)] Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Objetivos
1. Estudiar los micro-ARNs contenidos en exosomas como mensajeros en el control metabólico hipotalámico. El contenido de estas microvesículas incluye entre otros componentes a los micro-ARNs, teniendo éstos últimos una función relevante como reguladores de la expresión génica. Es posible observar cambios en el perfil de micro-ARNs en las enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes y obesidad, resultando de utilidad como biomarcadores. 2. Analizar si los micro-ARNs de los exosomas liberados por las células implicadas en la regulación homeostática cambian tras un tratamiento con ácido palmítico (PA), analizando cambios en la comunicación intercelular entre astrocitos y neuronas en función de las señales nutricionales y sus efectos en el control de los sistemas neuroendocrinos. 3. Examinar si el perfil de micro-ARNs de los exosomas liberados por las células hipotalámicas muestra diferencias entre sexos y su diferente respuesta a PA.

Material y métodos
Se cultivaron astrocitos a partir de hipotálamos de ratones macho y hembra de 2 días post-natales a los que se trató con ácido palmítico PA a una concentración de 0.5 mM o con vehículo durante 24 horas. Los exosomas secretados al medio de cultivo se purificaron, efectuando un análisis de secuenciación de segunda generación (NGS) de los micro-ARNs contenidos en estas microvesículas.

Resultados
Identificamos aproximadamente 200 micro-ARNs en las muestras. El “Heat map” de los 50 micro-ARNs más expresados en todas las muestras mostró diferencias significativas atendiendo al sexo y al tratamiento así como cambios diferenciales entre sexos en respuesta a PA. De los 25 micro-ARNs más expresados, 24 eran significativamente diferentes entre machos y hembras (valores de p corregidos mediante FDR Benjamini-Hochberg entre $p<0.05$ y $p<0.0001$).

En respuesta a PA, 190 micro-ARNs cambiaron significativamente en astrocitos de hembra pero solo 92 de machos. Por tanto, tras la exposición a PA, se identificaron 59 micro-ARNs expresados diferencialmente en astrocitos de exosomas de machos y hembras. El análisis enriquecido de ontología de genes indicó que los cambios en los micro-ARNs encontrados podrían estar relacionados con procesos biológicos tales como la respuesta al daño celular, pero también con la polimerización de proteínas, el tráfico de receptores, la señalización intracelular, la polimerización de microtúbulos, vasodilatación y la organización del citoesqueleto.

Conclusiones
Los micro-ARNs contenidos en exosomas de células hipotalámicas cambian en respuesta a nutrientes específicos y lo hacen de forma diferente dependiendo del sexo.

SP2/d2d3-191 *Metabolismo y Nutrición*
NIVELES DE VITAMINA D EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD ¿QUÉ NIVEL ENCONTRAMOS CUANDO SON REMITIDOS A CONSULTA HOSPITALARIA?

González García, L.G.[1], Laso Alonso, A.E.[1], García Aparicio, C.[1].

[1] Hospital Vital Alvarez Buylla, Oviedo.

Objetivos
El sobrepeso, la obesidad y la escasa exposición solar son factores de riesgo para el déficit de vitamina D. Los objetivos del estudio son: a) Analizar los niveles de vitamina D de un grupo de 10 niños valorados por primera vez en consulta externa hospitalaria por sobrepeso u obesidad (IMC>p85). b) Analizar las horas que dedican a la semana a medios (móvil, videoconsola, televisión, ordenador, tablet) y las horas dedicadas al ejercicio físico a la semana. c) Analizar los factores de riesgo cardiovascular presentes en estos niños en el momento de su valoración.

Material y métodos
Estudio descriptivo realizado con pacientes vistos por primera vez entre febrero y marzo de 2019 en consulta hospitalaria del norte de España por sobrepeso u obesidad. Criterios de inclusión: niños menores de 14 años remitidos por su pediatra de atención primaria por obesidad o sobrepeso (IMC > p85) para su edad y sexo según las tablas de referencia sin otra patología crónica. Las variables recogidas fueron: Datos demográficas: edad y sexo. Datos antropométricos: peso, talla perímetro abdominal, índice de masas corporal (IMC), tensión arterial, desarrollo puberal (Tanner), búsqueda de acantosis nigricans. Se calculó el Z-score para el IMC y para el perímetro abdominal. Datos de hábitos de vida: horas semanales de ejercicio físico extraescolar y horas semanales dedicadas a medios audiovisuales (móvil, televisión, tablet, videoconsola, ordenador) ambas fuera del periodo vacacional. Datos analíticos, tras ayuno de 10-12 horas. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 22.

Resultados
Se incluyeron 10 pacientes, 8 varones, con una edad media de 9,39±3años, un IMC (Z-score) de 3,36±1,8 DS, un perímetro abdominal (Z-score) de 3,92±1,7 DS. Siete pacientes eran prepuberales, dos se situaban en estadío de Tanner II y un paciente en Tanner IV. Las horas dedicadas a la semana a ejercicio físico extraescolar fueron 2,3±2,11 y las horas dedicadas a medios audiovisuales a la semana fueron 9,5 ±6,9 (entre 1 y 21 horas). Siete de los 10 pacientes tenían cifra de 25hidoxi-vitamina D en rango de insuficiencia (< 20 ng/ml) La cifra media de 25hidoxi-vitamina D fue de 17,95±3,8 ng/ml (intervalo 12,2 - 24,1 ng/ml). Los niños con insuficiencia de vitamina D dedicaban de media 10,4 horas a las semana a medios audiovisuales frente a 7,3 horas los niños con niveles adecuados. La tensión arterial fue normal en todos los casos, con una cifra media de tensión sistólica de 98,5±10,5mmhg y diastólica de 63±8,2 mmhg. El índice HOMA fue de 2,93± 1,6, con una cifra media de insulina en ayunas de 14,14±7,9 µg/ml. La glucosa en ayunas fue normal (86,30±4,13 mg/dL). Un paciente tenía cifra de colesterol LDL>130 mg/dL, 4 pacientes tenían cifras entre 110-129 mg/dL y los otros 5 pacientes tenían < 110 mg/dL. Dos pacientes tenían hipertrigliceridemia > 130 mg/dl y dos pacientes tenías cifras límite 90-129 mg/dl, el resto tenían valores normales. Todos los pacientes tuvieron valores normales de transaminasas, función tiroidea (TSH 2,26±1,45µU/mL) y ferritina (40,21±20,6 ng/dL). Solo en un paciente se detectó acantosis nigricans.

Conclusiones
La insuficiencia de vitamina D es habitual entre los niños con sobrepeso u obesidad y se suele detectar por primera vez cuando son remitidos para continuar el seguimiento de la obesidad a nivel hospitalario. Los hábitos de vida presentes en los niños con sobrepeso u obesidad, con exceso en las horas dedicadas a medios audiovisuales y pocas horas de ejercicio físico dificultan la pérdida de peso. La dislipemia y la hipertrigliceridemia son las principales comorbilidades asociadas.

SP2/d2d3-192 *Metabolismo y Nutrición*
OBESIDAD EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y RELACIÓN CON EL EJERCICIO FÍSICO

Castel-Ruiz Molinelli, A.(1), Sagastizabal Cardelús, B.[1], Alcaraz Romero, A.J.[1], Vázquez Cano, I.[1], García Revilla, B.[2], López Barrena, N.[1].

[1] Hospital Universitario de Getafe, Getafe. [2] Getafe, Getafe.

Introducción
La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. Afecta especialmente a niños de países desarrollados, pero está afectando progresivamente a muchos países de bajos y medianos ingresos, sobre todo en el medio urbano. Los niños obesos y con sobrepeso tienden a seguir siendo obesos en la edad adulta y tienen más probabilidades de padecer a edades más tempranas enfermedades no transmisibles como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Estas patologías son en gran medida prevenibles. Por consiguiente, hay que dar una gran prioridad a la prevención de la obesidad infantil.

Objetivo
Analizar si existen diferencias entre ambos sexos, edad (mayores y menores de 12 años) y la realiza-

ción de ejercicio físico en la población pediátrica con obesidad o sobrepeso para adecuar las medidas de prevención.

Material y métodos
DISEÑO: Estudio analítico observacional transversal prospectivo POBLACIÓN: Población pediátrica (6-16 años) con obesidad o sobrepeso que acude a las consultas de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario de Getafe en los años 2018-2020. Tamaño muestral: 33 pacientes VARIABLES: Edad, sexo, peso, talla, IMC, hábitos deportivos y/o sedentarios. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS: encuesta sobre actividad física y datos obtenidos de la historia clínica (edad, sexo, talla, peso. IMC) ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Descriptivo: Variables cuantitativas (media y DS) y Variables cualitativas (frecuencias relativas y absolutas) Análisis: Test Chi cuadrado o Fisher para el comparativo de variables cualitativas y T-student para variables cuantitativas.

Resultados
Se analizaron un total de 33 pacientes, de los cuales el 51,5% eran varones, y el 48,5% eran mujeres. La edad media fue de 137,6 ± 37,9 meses (11.5±3.2 años), siendo el 54,5% menores de 12 años (144 meses) y el 45,5% mayores o iguales a 12 años. Los datos antropométricos obtenidos expresados como media son los siguientes: Peso medio 68,2 ± 19,4 kg; Talla media 151,8 ± 14,5 cm; IMC medio 28,8 ± 4,3; y perímetro abdominal medio de 96,7 ± 11,6 cm. La media de desviaciones estándar de IMC obtenida fue de 2,8 ± 0.9. El 33,3% de los pacientes realizaban menos de 2 horas de ejercicio semanales. De los 63,6% que realizan ejercicio: 24,2% hacen de 2 a 4 horas semanales, y el 39,4% 5 horas semanales o más. En el análisis comparativo según grupo de edad (menores 12 años vs 12 años o más) no se observan diferencias entre grupos en cuanto al número de horas semanales de actividad física (p=0,745). En el comparativo desglosado de horas semanales de ejercicio vs sexo sí que se objetiva que realizan más horas semanales de deporte los varones, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (p=0,065) Por último, si analizamos el número de horas de actividad física en relación con el IMC, tampoco encontramos diferencias significativas.

	< 2 horas/semana	2-4 h/semana	5 o más h/ semana	p
< 12 años	29,4%	23,5%	47%	0,745
12 años o más	40%	26,6%	33,3%	
Varones	25%	12,5%	62,5%	0,065
Mujeres	43,7%	37,5%	18,7%	
IMC > +3 DS	18,2%	45,4%	36,4%	0.129
IMC < +3 DS	42,8%	14,3%	42,8%	

Conclusiones
Un tercio de los pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad realizan menos de 2 horas semanales de ejercicio. No encontramos diferencias entre grupos de edad, sexo ni IMC en función de la cantidad de ejercicio realizado. Desglosando por horas semanales de deporte los varones realizan actividad física con más frecuencia aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística.

SP2/d2d3-193 *Metabolismo y Nutrición*
PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIA

Ramirez-Sanchez, F.[1], Flores-Rojas, K.[2], Jaimez-Perez, S.[1], Benitez-Ortega, E.[3], Gil-Campos, M.[3].

[1] Universidad de Córdoba, Córdoba. [2] Instituto Maimónides Investigación Biomédica, IMIBIC, Córdoba. [3] Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Objetivos
Existe un llamativo aumento de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en pacientes pediátricos, con escasa información sobre sus características propias. Por ello, el propósito de este trabajo es evaluar el perfil clínico de niños con anorexia nervosa estudiando los factores relacionados con la aparición de la enfermedad, su evolución y pronóstico, considerando las diferencias con la población adulta. Se analizará si el proceso asistencial utilizado condiciona el resultado final y cómo mejorar el enfoque y el abordaje terapéutico actual de dichos pacientes.

Material y métodos
Se desarrolló un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de los pacientes pediátricos diagnosticados con TCA, tipo anorexia nervosa, derivados desde la Unidad de Salud Mental Infantil a la Unidad de Metabolismo del Hospital Universitario Reina Sofía por su gravedad, durante 10 años. Se realizó una evaluación clínica que incluyó una exploración física y antropométrica incorporando valoración por bioimpedanciometría, así como una valoración nutricional en cada visita, y analíticas sanguíneas. Se recogieron también variables demográficas y otras relacionadas con el diagnóstico, evaluación inicial, evolución y tratamiento. Se realizó un análisis estadístico descriptivo con SPSS.

Resultados
Los síntomas de los niños fueron similares a los de adolescentes y adultos referidos en la bibliografía, pero se presentan más frecuentemente como formas incompletas. La proporción por sexos fue 3:1 de niñas respecto a los varones. La edad media de inicio fue de 11.3 años (en varones: 10 años) y el tiempo de evolución antes del diagnóstico tuvo una media de 6.6 meses (menor en las niñas: 2.4 meses). En la primera evaluación por nuestra Unidad

se observó un grave deterioro del estado de salud siendo la media de peso perdido antes de la primera consulta de 10.4 kg, presentando el 43% un peso menor al P10. Tras un seguimiento medio de 17 meses se consiguió la normalización de los patrones de alimentación, del funcionamiento psicosocial, interpersonal y ocupacional y la restauración del crecimiento normal. En el 47% de los pacientes se detectó alguna alteración en los parámetros bioquímicos y el 58% presentó niveles hormonales alterados. Además, un 85% manifestó cambios en funciones psicosociales y comorbilidades de tipo depresión y ansiedad (65% requirió tratamiento farmacológico específico). En relación al tratamiento, al 100% se le pautó un plan nutricional personalizado, un 60% recibió algún suplemento nutricional y solo el 5% del total precisó de alimentación por sonda nasogástrica en algún momento del proceso.

Conclusiones

El perfil en niños con anorexia nervosa presenta una distribución por sexos más equitativa y casos con edades inferiores a lo esperable, un menor tiempo de evolución antes del diagnóstico, un menor deterioro del estado de salud en la primera evaluación médica, así como una menor duración de la enfermedad en relación al patrón típico descrito en la literatura en esta enfermedad. Por tanto, el mejor pronóstico en esta muestra infantil podría explicarse por la intervención y seguimiento más estrechos del equipo multidisciplinar, junto con la mediación temprana de los padres y la mayor dependencia de estos pacientes de sus cuidadores que aumenta la adherencia al tratamiento, así como mayor plasticidad en la respuesta al tratamiento psicológico. Este análisis permitirá realizar propuestas de mejora en el proceso asistencial del TCA de nuestro entorno.

SP2/d2d3-194 *Metabolismo y Nutrición*

PERFIL DE METILACIÓN EN SANGRE PERIFÉRICA EN NIÑOS CON BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL: ASOCIACIÓN CON MARCADORES DE ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Díaz Silva, M.[1], Garde, E.[2], López-Bermejo, A.[3], De Zegher, F.[4], Ibáñez, L.[2].

[1] Institut Pediàtric Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. [2] Institut Pediàtric Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. [3] Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. [4] Bélgica, Hospital Universitario Gasthuisberg, Leuven.

Objetivos

Determinar si el perfil de metilación diferencial hallado previamente en placenta y sangre de cordón de niños nacidos con bajo peso (BPEG) con respecto a niños con peso adecuado (AEG) persisten a la edad de 12 meses, e identificar nuevos genes candidatos relacionados con el control del metabolismo energético. Estudiar las asociaciones entre los genes diferencialmente metilados en los niños BPEG y variables auxológicas, de composición corporal y marcadores de resistencia a la insulina a los 12 y 24 meses de edad.

Material y métodos

La población de estudio consistió en 51 niños; n=30 AEG (peso entre -1.1 y +1.1 DE; 57% niñas) y n=21 BPEG (peso <-2 DE; 57% niñas), reclutados previamente en un estudio longitudinal en el que se determinó la metilación de ADN en placenta y sangre de cordón y su asociación con variables endocrinometabólicas y de composición corporal (Díaz et al; Diabetes 2017). A los 12 meses de edad se realizó analítica y estudio de la composición corporal por absorciometría de doble energía (DXA). El perfil de metilación en sangre periférica (n=8 AEG y n=8 BPEG) se realizó mediante array de ADN (Agilent DNA Methylation array) diseñado para cuantificar la metilación de islas CpG situadas en los promotores génicos. Los resultados del array se validaron en toda la población de estudio mediante pirosecuenciación de bisulfito (BSP).

Resultados

Los sujetos BPEG al año de vida presentaron un metiloma diferencial caracterizado por la hipermetilación de los genes *GPR120, NKX6.1, CPT1A e IGFBP4* e hipometilación de los genes *CHGA, FABP5, CTRP1, GAS6, ONECUT1 y SLC2A8.* Dos de los genes hipermetilados (GPR120, NKX6.1) también se encontraban hipermetilados en sangre de cordón. Los análisis de regresión múltiple mostraron que la metilación de *GPR120 y de NKX6.1* eran predictores independientes de la masa grasa a los 12 y 24 meses, respectivamente. Por otro lado, la masa magra se asoció independientemente con la metilación de *SLC2A8* a los 12 meses y con la metilación de *ONECUT1* a los 24 meses. Además, la metilación de *SLC2A8* explicó el 42% de la variabilidad encontrada en los cambios 0-24 meses en el IMC "Z-score". Los niveles de IGF-I y el valor HOMA-IR a los 12 y 24 meses de edad correlacionaron positivamente con el perfil de metilación de los genes validados. El "catch-up" espontaneo en niños BPEG se caracteriza por la mayor ganancia de masa magra puesto que la cantidad de masa grasa es aún menor a los 2 años de edad respecto a los niños AEG. La modulación epigenética de genes clave en la regulación de la adipogénesis (*GRP120 e IGFBP4*) podría explicar este tipo de crecimiento recuperador. Por otro lado NKX6.1 y ONECUT1, necesarios para la diferenciación y función de la célula beta podrían incrementar el riesgo de diabetes en la edad adulta. Asimismo, *CTRP1, CPT1A, GAS6 y FABP5* -relacionados con el metabolismo de lípidos-, y *CHGA y SLC2A8* -implicados en la regulación del metabolismo de glúcidos- se

han asociado con obesidad, esteatosis hepática y resistencia a la insulina.

Conclusión
Los niños BPEG presentan un perfil de metilación diferencial de diversos genes relacionados con el control del metabolismo energético, que se asocian con IMC más bajo, menor masa grasa (posiblemente por un defecto en la adipogénesis) y valores más altos de HOMA-IR e IGF-I a los 12 y 24 meses de edad. Estas alteraciones epigenéticas podrían contribuir al mayor riesgo de obesidad y diabetes de los sujetos BPEG en la edad adulta. Díaz M, et al; Placental and cord blood methylation of genes Involved in energy homeostasis: association with fetal growth and neonatal body composition. Diabetes. 2017 Mar;66(3):779-784.

SP2/d2d3-195 *Metabolismo y Nutrición*
PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y GROSOR DE LA INTIMA MEDIA DE AMBAS CARÓTIDAS EN NIÑOS OBESOS

Ontoria Betancort, C.[1], Moraleda Mesa, T.[1], García De Pablo, I.[1], Portela Liste, A.[1], Rodrigo Bello, M.T.[1], García Nieto, V.[1].

[1] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Objetivos
Determinar la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en una muestra de niños obesos, así como su relación con el incremento del grosor de la intima media (GIM) de ambas carótidas (AC).

Material y métodos
Estudio observacional prospectivo, de tipo caso-control. Se estudiaron 69 niños obesos (32V,37M) y 76 niños no obesos (45V,31M), con edades comprendidas entre los 6 y los 14 años (11,15±2,50 años y 11±2,43 años, respectivamente). Los controles fueron seleccionados pareando según el sexo y la edad de los casos. Se recogieron datos somatométricos y se cuantificaron los parámetros analíticos relacionados con el riesgo cardiovascular. La exploración ecográfica de AC fue realizada por dos radiólogos entrenados y habituados en la técnica mediante un ecógrafo marca Toshiba, modelo Aplio 500, con una sonda vascular (PLT-704SBT) de 7,5 MHZ.

Resultados
El 33,3% de los padres de pacientes obesos padecía HTA frente al 15,7% de aquellos con normopeso (p=0,017). Los valores de la TA sistólica (115,71±13,61 mmHg) y diastólica (66,83±10,06) fueron significativamente superiores (p<0,001) a los de los no obesos (101,3±8,8 y 60,9±7,3, respectivamente). El 31,9% de los obesos fue diagnosticado de HTA frente al 1,3% de los no obesos. El ascenso de la TA sistólica estaba ya presente en los niños obesos prepúberes. Hemos comprobado una relación de la TA con el incremento del índice de masa corporal. El GIM de AC fue significativamente más elevado (p<0,001) en los pacientes obesos (0,46±0,09mm; derecha) con respecto a los no obesos (0,33±0,04mm; derecha), diferencias que estaban ya presentes en la edad prepuberal. El GIM de AC no fue estadísticamente diferente al distribuir a los pacientes en función de los distintos estadios de presión arterial. En el conjunto de la muestra, el GIM de AC se correlacionó de forma directa con la TA sistólica (p<0,001, AC) y la diastólica (p=0,01, AC).

Conclusiones
La prevalencia de HTA en niños obesos es elevada. Además del componente genético, es posible que el mismo componente fisiopatológico que produce HTA sea el causante del incremento del GIM.

SP2/d2d3-196 *Metabolismo y Nutrición*
PREVALENCIA DE OBESIDAD EN NIÑOS PREPÚBERES Y RELACIÓN CON ESTILOS DE VIDA

Rubio, P.[1], Úbeda, R.[1], Alcón, M.[1], Ferrer, N.[1], Labarta, J.I.[1], De Arriba, A.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos
Caracterizar a una población prepúber en cuanto a sus datos antropométricos y sus hábitos alimentarios, de ejercicio físico y del uso de nuevas tecnologías. Determinar si hay diferencias entre población rural y urbana.

Material y Métodos
Estudio descriptivo transversal sobre una muestra de 108 niños (varones N=52, mujeres N=56) entre 9-12 años de 3 colegios (1 rural, 2 urbanos) de la provincia de Zaragoza. Se valoró peso, talla, IMC y perímetro abdominal. Los datos antropométricos se obtuvieron con instrumentos precisos y calibrados (báscula AccuWeight modelo AW-BS001BS y tallímetro Seca 206) por el mismo investigador. Se consideró obesidad IMC >+2 desviaciones estándar (DE), sobrepeso >+1DE[i] y perímetro abdominal elevado con un percentil >75 (+0,68DE)[ii]. Las familias completaron una encuesta sobre los hábitos nutricionales -incluido cuestionario KIDMED[iii]-, actividad física, uso de pantallas por parte de sus hijos. Se obtuvieron datos de adherencia a la dieta mediterránea y a las recomendaciones actuales de actividad física (60 minutos diarios) y de utilización de nuevas tecnologías (< 2horas diarias). Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20.0.

Resultados
Se encuentra una prevalencia de sobrepeso de

9,3% y obesidad 1,9%, con predominio en sexo femenino, destacando un perímetro abdominal elevado en el 21,3% de los sujetos. El 30,6% de los niños presenta un PA >p75 en la población rural (18,6% y 0% en colegios urbanos). La adherencia a la dieta mediterránea es baja en el 4,6% de los casos, media en el 77,8% y óptima en el 17,6%, objetivándose una peor adherencia en medio rural (p=0,008). A menor puntuación en cuestionario KIDMED, mayor peso, IMC, PA en DE con una significación de p=0,037, p=0,017, p=0,007, respectivamente. Sólo el 50% de los niños cumplen las recomendaciones de actividad física semanal, siendo los varones los que realizan más ejercicio frente a las mujeres (varones media de 8,14horas semanales; mujeres 6,42horas) (p=0,05). Aquellos que realizan mayor número de horas de ejercicio, tienen menor peso, IMC y perímetro abdominal. La mayoría de los escolares (94,4%) dedican ≤ 2horas diarias al uso de nuevas tecnologías, encontrándose mayor porcentaje que no siguen estas recomendaciones en el medio rural (12% vs 0% en medio urbano) (p=0,022). El hecho de tener televisión en el dormitorio es más frecuente en la población rural (34,7% de ellos) que en la urbana (6,2% y 4,6% en colegios urbanos) (p=0,000), siendo los primeros los que tienen más dispositivos electrónicos propios (p=0,008), pasan más tiempo diario utilizándolos y realizan más comidas delante de las pantallas, observando que hasta el 16,3% de los alumnos del medio rural ven la televisión o tablet en ≥ 3comidas (p=0,002).

Conclusiones

A pesar del bajo porcentaje de obesidad y sobrepeso encontrado en nuestra población destaca un elevado porcentaje de niños con perímetro abdominal elevado. Los niños con peor adherencia a la dieta mediterránea, tienen mayor peso, IMC y perímetro abdominal. La población rural tiene mayor perímetro abdominal y sigue peor la dieta mediterránea que la población urbana. La población rural presenta unos hábitos y condiciones de vida de mayor riesgo para presentar sobrepeso y obesidad que la población urbana.

[i] Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2011; 2 (Suppl) [ii] Ferrández A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, Rueda C, RuizEcharri M. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Fundación Andrea Prader, Zaragoza, 2005. [iii] Serra-Majem L, García-Closas R, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Food patterns of Spanish schoolchildren and adolescents: The enKid Study. Public Health Nutrition. 2001; 4: 1433-38.

SP2/d2d3-197 *Metabolismo y Nutrición*

REGULACIÓN DE LOS NIVELES DEL ANGPTL-4 EN NIÑOS Y ADOLESCENTE: RELACIÓN CON EL GÉNERO, PUBERTAD Y LA OBESIDAD

Leis, R.[1], Barja-Fernández, S.[2], Folgueira Cobos, C.[3], Castelao, C.[4], Vázquez-Cobela, R.[5], Aguilera, C.M.[6], Gil-Campos, M.[7], Bueno Lozano, G.[8], Gil Hernández, A.[6], Moreno Aznar, L.[9], Nogueiras Pozo, R.[10], Seoane Camino, L.M.[11].

[1] CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Santiago de Compostela, GI Nutrición Pediatrica (IDIS-CHUS). Unidad de Investigación de Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia- USC, Dpto Pediatría. Universidad Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela. [2] Grupo Fisiopatología Endocrina, Instituto de investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Santiago de Compostela, . Dpto de Pediatría, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [3] Grupo Fisiopatología Endocrina, Instituto de investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Dpto. de Pediatría, Universidad de Santiago de Compostela-USC, Dpto. de Fisiología, CIMUS- USC, Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [4] Grupo Fisiopatología Endocrina, Instituto de investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Santiago de Compostela, . Dpto de Pediatría, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [5] CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Santiago de Compostela, GI Nutrición Pediatrica (IDIS-CHUS). Unidad de Investigación de Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia- USC, Dpto Pediatría. Universidad Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela. [6] Departamento de Bioquimica y Biologia molecular, Universidad Granada, Granada, .CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Granada, Granada. [7] Unidad de investigacion pediatrica y metabolismo, Reina Sofia University Hospital, Cordoba. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición, ISCIII, Córdoba, Córdoba. [8] Departamento de Pediatira, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza.CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Zaragoza, Zaragoza. [9] CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Zaragoza. Departamento de Salud Pública, University Zaragoza, Zaragoza, Zaragoza. [10] CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Santiago de Compostela, Departamento de Fisiología, CIMUS- USC, Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [11] Grupo Fisiopatología Endocrina, Instituto de investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS),CIBER Fisiopatologia Obesidad y Nutricion, ISCIII, Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Objetivos
Se ha mostrado recientemente en modelos preclínicos de obesidad que la proteína Angiopoietin- like protein 4 (ANGPTL-4) regula metabolismo lipídico y afecta a la homeostasis energética. No existen datos sobre su papel en la infancia y adolescencia, períodos que implican cambios metabólicos relevantes. Por ello la importancia de investigar los niveles circulantes de ANGPTL-4 en niños y adolescentes y su relación con el género, pubertad y obesidad.

Material y Métodos
Se analizaron los niveles plasmáticos de ANGPTL-4 en 150 niños (72) y adolescentes (78) caucásicos. Los pacientes de estudio se clasificaron usando la definición standard de Cole et al. en: obesos (percentil ≥ 95th; n = 77) y normopeso (n = 73). Los niveles de ANGPTL-4 se midieron mediante el uso de un kit comercial de ELISA (Human ANGPTL4 ELISA kit SK00309-01; Aviscera Bioscience) y el análisis estadístico se realizó con el software SPSS. Resultados: Los niveles plasmáticos de ANGPTL-4 fueron similares entre niños y niñas y no se modificaron con la pubertad. Sin embargo, ANGPTL-4 se redujo significativamente en niños y adolescentes con obesidad comparado con los normopeso independientemente del género y del estadio de maduración sexual. Además, los niveles de ANGPTL-4 correlacionan negativamente con el BMI, peso corporal y circunferencia de cintura.

Conclusión
El estudio revela que ANGPTL-4 se encuentra desregulado en niños y adolescentes con obesidad independientemente del genero y del estadio de pubertad.

SP2/d2d3-198 *Metabolismo y Nutrición*
RELACIÓN DE HIPOVITAMINOSIS D CON RESISTENCIA INSULÍNICA, ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y SÍNDROME METABÓLICO

Valera Sanz, A.[(1)], De Los Santos Mata, M.Á.[(1)], Fernandez Viseras, I.P.[(1)], Macías Lopez, F.J.[(1)].

[(1)] Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.

Introducción
La vitamina D es una hormona pleotrópica, su déficit ha sido relacionado con manifestaciones extraesqueléticas pero también con patologías como insulinoresistencia y enfermedades cardiovasculares.

Objetivo
Determinar los niveles de Vitamina D en una muestra de pacientes con Obesidad Infantil y estudiar su relación con el metabolismo hidrocarbonado y con el Síndrome metabólico (S.M.).

Material y Método
Realizamos un Estudio descriptivo y transversal en 300 niños de edades entre 5-14 años con IMC > 2 DS, atendidos en la consulta de Endocrinología Infantil del 1 de Enero de 2012 al 1 de Enero de 2019. Analizamos datos antropométricos (peso, talla, IMC, Circunferencia abdominal y TA) y determinaciones séricas de 25OH VitD (inmunoanálisis), y parámetros bioquímicos de metabolismo lipídico e hidrocarbonado tras 12 horas de ayuno: HDL, colesterol, TG, insulina . A todos ellos se les realizó test de Sobrecarga oral de glucosa y el Índice HOMA. Consideramos niveles adecuados de 25OHD valores >30 ng/dl, como Insuficientes =<29 ng/dl, y deficientes <20ng/dl. Para el diagnóstico de SM, seguimos los criterios de la IDF. Se realizó estudio estadístico con el programa SSPS20.0. Para el estudio de correlaciones, aplicamos el estadístico de Pearson, para comparar proporciones Chi cuadrado.

Resultados
Se incluyeron 300 pacientes (48% eran varones; 40% prepúberes), con una media de edad de 11,1 años (IC95% 8,8-12,5). En la Tabla 1 se resumen sus características metabólicas. Cumplían criterios de SM 75 pacientes (25%). Encontramos mayor incidencia de déficit e insuficiencia de VitD en los púberes que en los prepuberales (25% y 48% vs. 12% y 36%, respectivamente) p<0,001. El IHOMA >2,5 en prepuberes era del 50%, y >3,5 en púberes: 73,4% (P<0,05). De los niños con insuficiencia de VitD el 78% de ellos tenían iHOMA >3.,5 y tan solo el 22% HOMA<3,5 (P: 0,0001). De los pacientes con al menos 3 criterios de SM (75/300), tan solo el 15% tenía niveles de 25OH Vitamina D>30. Encontramos una correlación negativa entre iHOMA y 25 OH VitD tanto en prepúberes como en púberes (P=0,01)

Conclusiones
* Nuestros datos apoyan la existencia de una relación inversa entre los niveles de 25 OHVitD y la resistencia insulínica * Los pacientes con criterios de SM presentan niveles significativamente más bajos de 25 OHVitD.

Tabla 1. Características metabólicas y del metabolismo P/Ca en nuestra muestra.

N	300
Sexo	Varones 48%; Mujeres 52%
Edad Media	11,1 años (IC 8,8-12,5)
Perímetro abdominal (PA)	93,5 +/- 3cm
IMC	29,6 +/- 1,6 kg/m2
PA >p90	95%
HDL<40 mg/dl	22%
TG>150 mg/dl	25%
Insulina (mUI/ml)	18,4 +/- 2
iHOMA	3,555 +/- 0,27
ATG/AGA	28%/15%
Calcio (mg/dl)	9,8 +/- 0,2
Fósforo (mg/dl)	4,8 +/- 0,11
25OH-Vitamina D	23 +/- 2,8

SP2/d2d3-199 *Metabolismo y Nutrición*
SINDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITA E HIPERINSULINISMO

Moratalla Jareño, E.[1], Armero Bujaldón, C.[1], Caimari Jaume, M.[1], Segovia Orti, R.[1], Osona Rodriguez De Torres, F.D.[1], Minguez Vinardell, M.[2].

[1] Hospital UNIVERSITARIO SON ESPASES, Palma de Mallorca. [2] Hospital Comarcal de Inca, Mallorca.

Introducción
El síndrome de Ondine es una patología caracterizada por hipoventilación central congénita secundaria a un trastorno del sistema nervioso central, en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o resulta deficitario. El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia severa y persistente en la época neonatal y en la infancia temprana. Los pacientes afectos requieren necesidades altas de glucosa >8-10 mg/kg/min mostrando concentraciones inapropiadamente bajas de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres. Describimos por su baja prevalencia la coexistencia de hiperinsulinismo y síndrome de Ondine en un neonato varón a término.

Descripción del caso
Neonato de 5 semanas de vida que ingresa en UCIP procedente de otro hospital por sospecha de síndrome de hipoventilación central congénita. Como antecedentes personales se trata de un recién nacido a término de 39 semanas y 5 días de edad gestacional con peso al nacimiento de 3080g fruto de un parto eutócico y una quinta gestación controlada. APGAR 5/9. A los 3 días de vida ingresa en la unidad de neonatología por hipoactividad, hipoglucemias asintomáticas y succión pobre. Durante su ingreso destaca la presencia de apnea-hipoapneas con desaturaciones durante el sueño que precisa de conexión a ventilación no invasiva. A nivel metabólico presenta hipoglucemias leves que permite la retirada de fluidoterapia a los 5 días de vida. A los 2 meses de vida realiza de nuevo hipoglucemias severas por lo que se extrae analítica que muestra resultados compatibles con hiperinsulinismo: niveles de insulina de hasta 9.5mUI/ml, péptido C 7.91ng/mL con glucemia central de 28mg/dL y cuerpos cetónicos negativos. Se realiza RMN abdominal en la que no se observan hallazgos patológicos y se coloca monitorización continua de glucemia intersticial. El paciente es manejado con nutrición enteral continua con aportes de hidratos de carbono de hasta 19mg/kg/min y diazóxido a dosis máxima de 7.5 mg/kg/día que se suspende a los 6 meses de edad por efectos secundarios. Se coloca gastrostomía percutánea a los 4 meses por necesidad de alimentación por sonda para mantener glucemias en rango de seguridad. A los 5 meses de vida ante la mejoría clínica es dado de alta de UCIP permaneciendo en planta de hospitalización una semana más previo al alta hospitalaria. En estudio genético se detecta un alelo normal de 20 repeticiones (GCN) y un alelo patológico de 31 repeticiones en el gen PHOX2B. Por el momento el paciente no presenta otras patologías asociadas al síndrome como enfermedad de Hirschprung o tumores malignos del sistema nervioso simpático.

Conclusiones
La presencia de hiperinsulinismo en el síndrome de Ondine aunque infrecuente ha sido descrito con anterioridad en otros pacientes. El hiperinsulinismo al formar parte del espectro clínico del síndrome de Ondine, debería ser descartado en aquellos pacientes que presenten hipoglucemias. Sobre esta relación es conocido que en el síndrome de Ondine existe una disfunción del sistema nervioso autonómico. Las células pancreáticas podrían verse afectadas por su inervación, simpática y parasimpática. Además la dopamina beta-hidroxilasa es coexpresada con PHOX2B y esta tiene relación con los niveles de adrenalina y noradrenalina.

SP2/d2d3-200 *Metabolismo y Nutrición*
SINDROME METABOLICO EN NIÑOS PREESCOLARES: RESULTADOS PRELIMINARES, ESTUDIO MELIPOP

De Miguel-Etayo, P.[1], Vucinic, V.[1], Jurado-Castro, J.M.[2], Vázquez Cobela, R.[3], Flores Rojas, K.[4], De Lamas, C.[5], Rupérez-Cano, A.[6], Llorente Cantarero, F.J.[7], Gil-Campos, M.[8], Leis, R.[9], Moreno, L. En Nombre De Melipop Study Group[10].

[1] Universidad de Zaragoza. Grupo de Investigación de Crecimiento, Ejercicio, Nutrición y Desarrollo (GENUD), CIBEROBN, (Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid., Zaragoza. [2] Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofia. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC). Universidad de Córdoba, Córdoba. [3] Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano, Dto. de Pediatría (USC). Inst. de Investigación Sanitaria, H. Clínico Universitario, Santiago de Compostela. CIBEROBN, ISCIII, Madrid, Santiago de Compostela. [4] Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofia. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC). Universidad de Córdoba, Córdoba. [5] Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano, Dto. Pediatría (USC). Inst. de Investigación Sanitaria (IDIS), H. Clínico Universitario, Santiago de Compostela. CIBEROBN, ISCIII, Madrid., Santiago de Compostela. [6] Universidad de Zaragoza. Grupo de Investigación de Crecimiento, Ejercicio, Nutrición y Desarrollo (GENUD), Zaragoza. [7] Dto. de Educación Artística y Corporal, Univ. de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC). Universidad de Córdoba. CI-

BEROBN, ISCIII, Madrid., Córdoba. [8] Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC). Universidad de Córdoba. CIBEROBN, ISCIII, Madrid, Córdoba. [9] Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano, Dto. de Pediatría (USC). Inst. de Investigación Sanitaria (IDIS), H. Clínico Universitario, Santiago de Compostela. CIBEROBN, ISCIII, Madrid., Santiago de Compostela. [10] Universidad de Zaragoza. Grupo de Investigación de Crecimiento, Ejercicio, Nutrición y Desarrollo (GENUD), CIBEROBN, (Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Zaragoza.

Introducción
La alta prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en España, hacen necesaria la monitorización e implementación de estrategias preventivas. Muy relacionado con la obesidad surge un aumento de la prevalencia de niños y adolescentes con síndrome metabólico. Sin embargo, existen controversias en cuanto a los criterios diagnósticos y a los puntos de corte para su clasificación, lo que dificulta la comparación entre la literatura. Una de las estrategias con efectos más positivos sobre la composición corporal y la disminución de los hábitos sedentarios es la adquisición de un estilo de vida saludable, basado en el patrón de alimentación mediterránea y la actividad física regular.

Objetivo
Nuestro objetivo es valorar si la metodología e implementación de una intervención sobre estilos de vida mediterráneos durante tres meses, muestra una tendencia de mejora en el estado metabólico en los niños del grupo intervención frente a los del grupo control.

Métodos
El estudio MELIPOP es un ensayo clínico, controlado y aleatorizado, realizado en 3 ciudades españolas (Córdoba, Santiago de Compostela, y Zaragoza). Un total de 107 niños, entre 3 y 6 años, fueron asignados a grupo control o intervención. Después de un periodo de rodaje de 2-3 semanas, las mediciones basales fueron determinadas en 79 niños. 5 niños and 55 niñas (25 control and 35 intervención, 76.7% normopeso y 23.3% obesidad) fueron incluidos en este estudio preliminar sobre el estado metabólico después de 3 meses de participación. La valoración del estado metabólico se ha realizado según una adaptación de la definición propuesta por Ahrens W y cols (2014), que tienen en cuenta el exceso de adiposidad (circunferencia de cintura >p95), presión arterial (sistólica o diastólica >p95), lípidos (triglicéridos >p90) y glucosa (glucosa >p90) en sangre; específicos para cada edad y sexo, considerando metabólicamente enfermo aquel que presente alguno de los criterios. Se ha aplicado el Test de McNemar para valorar los cambios en el estado metabólico después de tres meses de participación.

Resultados
30 participantes (2 niños y 28 niñas) se clasificaron inicialmente como metabólicamente enfermos, frente a 30 participantes que no presentaban ningún ítem superior a los puntos de corte establecidos para su edad y sexo. Después de 3 meses de participación se observa una mejora en el estado metabólico de 1 niño y 6 niñas (n.s). Debido al pequeño tamaño muestral y corta duración de la intervención, en algunos casos no se ha observado cambio en el estado metabólico (13 metabólicamente sanos y 18 metabólicamente enfermos).

Conclusiones
Nuestros resultados deberían ser replicados con todos los participantes después de 12 meses de participación en el Estudio MELIPOP. Este estudio preliminar sobre el estado metabólico después de 3 meses de participación en una intervención sobre estilo de vida saludable, basado en el patrón de alimentación mediterránea y la actividad física regular, muestra la importancia de su detección temprana junto con una tendencia positiva sobre el estado metabólico de los niños preescolares. Agradecimientos Este trabajo se realizó como parte del estudio MELIPOP (https://melipop.es/). Agradecemos el apoyo financiero del Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn OBN17PI03) y el Fondo de Investigación Sanitaria Instituto de Salud Carlos III (PI18/00666).

Agradecemos la participación de niños y familias, centros de salud, dietistas-nutricionistas y graduados en ciencias de la actividad física y del deporte.

SP2/d2d3-201 *Metabolismo y Nutrición*
SITOSTEROLEMIA

Garzón Lorenzo, L.[1], Palma Milla, C.[1], Palencia Pérez, S.I.[1], Garrido Ruiz, M.[1], Cruz Rojo, J.[1], Martínez López, M.D.[1].

[1] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción
La sitosterolemia es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en los genes ABCG5 u 8 (OMIM # 618666 y # 210250), que aunque tiene una amplia variabilidad fenotípica, se caracteriza por elevación de esteroles vegetales en plasma, xantomas tuberosos en pliegues y áreas de extensión de inicio precoz, así como arteriosclerosis prematura. Su incidencia es desconocida estimándose según estudios en torno a 1/200.000 personas. Estos genes codifican para un canal, la esterolina 1 y

2, que transporta los esteroles vegetales del enterocito a la luz intestinal y del hepatocito a la bilis. Así su alteración ocasiona una elevación anómala de esteroles vegetales en sangre, lo que condiciona la clínica de la enfermedad.

Descripción del caso
niña de 11 años y 5 meses derivada desde Dermatología por hipercolesterolemia. En seguimiento en Dermatología desde los 11 años por aparición progresiva de lesiones papulosas y nodulares de coloración anaranjada y violácea desde el año de vida con distribución en dorso de las manos, glúteo, codos, rodillas, y tobillos. Se realiza biopsia, compatible con xantogranulomas múltiples, con lo que ante ausencia de otra clínica sistémica se sospecha histiocitosis nodular progresiva. Paralelamente, en la analítica presenta hipercolesterolemia: colesterol 325 mg/dl, Triglicéridos 59 mg/dl, LDL 252 mg/dl, HDL 62 mg/dl, así como anemia normocítica, normocrómica y macrotrombocitopenia: Hemoglobina 10.7 g/dl, Hematocrito 32.7 %, Plaquetas 138.000/µl, VPM 12.8 fl [7,5-11,8]). Refiere alimentación variada sin exceso de grasas. Normopeso. No tiene AF conocidos de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular precoz. Se solicita estudio genético de hipercolesterolemia mediante secuenciación masiva del exoma completo filtrando por los 17 genes relacionados con hipercolesterolemia, evidenciándose 2 variantes "sin sentido" en el gen *ABCG8* en heterocigosis compuesta, que dan lugar a un codón prematuro de parada: c.1083G>A (p.W361*) y c.1608G>A (p.W536*), ambas variantes descritas previamente en la literatura científica en pacientes afectos de sitosterolemia. Se confirma que los padres son portadores de cada una de las variantes. Se solicita determinación de esteroles vegetales en plasma confirmándose niveles muy por encima de la normalidad: β-Sitosterol: 2795 µmol/L [7 ± 6 µmol/L], Colestanol: 140,5 µmol/L [6,5 ± 2,4 µmol/L]. Se realiza extensión de sangre periférica que evidencia anisopoiquilocitosis, frecuentes esferocitos y plaquetas grandes con pseudópodos todo ello descrito en la sitosterolemia, debido a la inclusión de los esteroles vegetales en las membranas de estas células. Inicia dieta baja en colesterol y en esteroles vegetales así como tratamiento con Ezetimibe 10mg/día, con lo que 2 meses después han disminuido significativamente las cifras de colesterol: 234 mg/dl, LDL 160 mg/dl, HDL 67 mg/dl. Revisando la anatomía patológica la histología es compatible con xantomas, indistinguibles de los xantogranulomas.

Conclusiones
si bien la sitosterolemia es una enfermedad poco frecuente, hay que sospecharla ante pacientes con xantomas de comienzo precoz. El inicio temprano de una dieta baja en esteroles vegetales y tratamiento con Ezetimibe, que compite con la absorción de los mismos, puede mejorar significativamente el pronóstico de esta enfermedad, que puede tener un elevadísimo riesgo cardiovascular, con casos descritos de muerte súbita e infartos en la primera y segunda décadas de la vida.

SP2/d2d3-202 *Metabolismo y Nutrición*
SOBREPESO Y OBESIDAD INFANTIL ¿CONOCEMOS LA PREVALENCIA REAL?

Montero Vázquez, D.[1], Trebolazabala Quirante, N.[2], Martinez Pascual, M.T.[2], Herrera Gomez, P.[2], Marañón Gonzalez, M.E.[3], Nuñez Rodriguez, F.J.[4].

[1] Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao. [2] OSI Bilbao Basurto, Bilbao. [3] Ayuntamiento de Bilbao, Bilbao. [4] Endocrinología Pediátrica, Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad infantil se ha incrementado de forma muy significativa en los últimos años, constituyendo un importante problema de salud pública. Para su evaluación utilizamos el índice de masa corporal (IMC) referenciado con los distintos puntos de corte recogidos en los estudios de crecimiento al uso en nuestro medio, bien de ámbito local, estatal o internacional. Dada la variabilidad de estos puntos de corte para cada categoría, la interpretación de los resultados puede ser dificultosa.

Objetivo
Valorar la prevalencia sobrepeso y obesidad de una población infantil de una ciudad española en función de los diferentes estudios de crecimiento.

Metodología
Estudio observacional de los valores de índice de masa corporal (IMC) de los niños de entre 9 y 13 años que participaron en un proyecto multicéntrico y multiestamental de prevención de obesidad infantil en 16 colegios públicos y concertados de distintas áreas urbanas de una misma ciudad en el año 2017. Reclutando a un total de 791 niños que cursaba 5º o 6º de educación primaria de los que 46,9% eran mujeres. La edad media era de 11,1 años, con un rango de 9,7 a 13,7 años. La fuente de datos ha sido los registros somatométricos recogidos en la fase inicial de la intervención de dicho proyecto. El IMC se estratificó en normopeso, sobrepeso u obesidad en función de los valores ajustados para edad y sexo según las tablas de población local [Orbegozo 2011], estatal [Estudio Español de Crecimiento 2010] e internacional (OMS)

Resultados
Según las tablas de Orbegozo, la prevalencia de sobrepeso encontrada fue de 23,4% (niños 28,1%, niñas 18,1%) y de obesidad 5,4% (niños 5,2%, niñas 5,7%). Según el estudio español de crecimiento, la prevalencia de sobrepeso fue 16,6% (niños

17,0%, niñas 15,0%) y la de obesidad 3,3% (niños 3,1%, niñas 3,4%). Por último, según los valores de la OMS, la prevalencia de sobrepeso era de 27,8% (niños 28,3%, niñas 27,2%) y la de obesidad de 17,6% (niños 20,7%, niñas 14,0%).

Conclusiones
Los datos evidencian diferencias muy importantes de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en función de los estudios de crecimiento de referencia que utilicemos. Esta diferencia dificulta el conocimiento real de la prevalencia y puede condicionar, en función de cuál de ellas se utilice, la percepción del problema y la puesta en marcha de estrategias para su prevención y tratamiento.

SP2/d2d3-203 *Metabolismo y Nutrición*
UTILIDAD DEL EMPLEO DE DIFERENTES INDICES PARA IDENTIFICAR NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON RIESGO METABOLICO

Remedios Mateo, L.[1], Marques Cabrero, A.[1], Garcia Lacalle, C.[1], Sánchez Escudero, V.[1], Garcia Cuartero, B.[2], González Vergaz, A.[1].

[1] Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. [2] Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Objetivos
Evaluar la utilidad de parámetros clínicos como el índice cintura/talla (C/T) y analíticos como el índice triglicéridos y colesterol HDL (TG/C-HDL) y el índice triglicéridos y glucosa (ITGxGLU), como indicadores de riesgo metabólico y marcadores de insulinorresistencia.

Material y métodos
Población correspondiente a pacientes diagnosticados de obesidad. Se analizaron variables clínicas y analíticas: peso (kg), talla (m), índice de masa corporal IMC (kg/m^2) expresado en valores absolutos y en desviaciones estándar (DE) (curvas de referencia Orbegozo), perímetro de cintura (cm), tensión arterial, estadios puberales (Tanner), curva de sobrecarga oral de glucosa (SOG), insulina (electroquimioluminiscencia, Roche), Índice HOMA (Insulina (µU/mL) x Glucosa (mmol/L) / 22.5), índice TG/C-HDL e Índice TGxGLU calculado por la fórmula: ln [glucosa en ayunas (mg/dL) x triglicéridos (mg/dL)/2].

Se realizó ultrasonografía abdominal para diagnosticar esteatosis hepática. Se estableció el diagnóstico de síndrome metabólico siguiendo los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS.21

Resultados
Participaron en el estudio 110 pacientes (60 mujeres, 50 hombres. El 55,4 % prepuberales), con una edad media de 10.01±3.01 años (Rango 2.01-17), con un IMC de 27.77±4.11 (Rango 19.4-36.98) y unas DE del IMC de 4,40 ±1.53 (Rango 2.1-8.17). Trece pacientes fueron diagnosticados de síndrome metabólico y diecisiete de esteatosis hepática. Observamos diferencias estadísticamente significativas en los índices TG/C-HDL y TGxGLUC en los niños con síndrome metabólico, esteatosis hepática o curva de SOG patológica (Tabla 1).

Tabla 1		Indice TG/C-HDL		Indice TGxGLU	
Síndrome metabólico	NO SI	1.86±1.24 5.18±2.83	p 0.001	8.18±0.51 8.99±0.7	p 0.001
Esteatosis hepática	NO SI	1.52±1.16 3.13±3.08	p 0.034	8.06±0.44 8.40±0.68	p 0.07
SOG	Normal Patológica	1.91±1.59 2.88±2.91	p 0.056	8.10±0.56 8.46±0.57	p 0.016

Encontramos buena correlación entre los índices TG/C-HDL y TGxGLU (Rho de Spearman 0.923) El análisis de las curvas ROC indica que los índices TG/C-HDL y TGxGLU presentan mejor capacidad para discriminar el síndrome metabólico que el índice HOMA y el índice C/T, con áreas bajo la curva de 0.944, 0.926, 0.85 y 0.688, respectivamente. Utilizando un punto de corte de ≥ 2 para el índice TG/C-HDL y de > 8.2 para el índice TGxGLU podemos predecir la presencia de síndrome metabólico con unas sensibilidades del 100% y especificidades del 76.7% y 72.7%, respectivamente.

Conclusiones
Los índices TG/C-HDL y TGxGLU fueron significativamente superiores en niños con síndrome metabólico, esteatosis hepática y SOG patológica. En nuestra población, el índice cintura /talla no fue útil para identificar a los pacientes con alteraciones metabólicas. Tanto el índice TG/C-HDL como el índice TGxGLU presentaron una buena capacidad para discriminar el síndrome metabólico con puntos de corte claramente definidos. Los índices TG/C-HDL y TGxGLU utilizan parámetros rutinarios que son analítica y económicamente accesibles a todos los laboratorios clínicos y carecen de los problemas analíticos de estandarización que afectan a los índices que utilizan la medición de insulina (como el índice HOMA) para evaluar la insulinorresistencia.

SP2/d2d3-204 *Metabolismo y Nutrición*
VALORACIÓN DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LOS NIÑOS CON OBESIDAD DE UN HOSPITAL TERCIARIO DURANTE 2017-2018

Peñalba Vidal, B.[1], Tirado Capistros, M.[1], Franquesa Cervantes, L.[1], Carreras González, G.[1].

[1] *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

Objetivos
valorar la eficacia a un año del protocolo de seguimiento de niños diagnosticados de obesidad de nuestro centro durante 2017-2018.

Material y métodos
estudio observacional retrospectivo. Se recogen los pacientes diagnosticados de obesidad en nuestras consultas externas de Endocrinología pediátrica en el período 2017-2018, de acuerdo a la clasificación de la OMS (obesidad IMC p≥97 y/o z-score ≥2 DE para su edad y sexo; sobrepeso: 1-2 DE; normopeso: <+1 DE). Se valora la variación de su IMC a los 6 meses y al año de seguimiento. Además, se analizan posibles factores predictores de abandono presentes en la primera visita. El protocolo en nuestro centro consta de visitas individuales con Endocrinología pediátrica y enfermera educadora con una frecuencia decreciente. Las citas con Enfermería son mensuales los 3 primeros meses y posteriormente a los 6 y 12 meses, mientras que las de Endocrinología son trimestrales. En todas las visitas se dan recomendaciones de hábitos saludables dietéticos (con cambios cualitativos), de actividad física, así como terapias conductuales. En la primera visita se realiza un despistaje de comorbilidades, incluida la solicitud de una analítica sanguínea. El objetivo de pérdida de IMC es ≥ 0.5 DE en 6 meses.

Resultados
se recogen datos de 61 pacientes consecutivos diagnosticados de obesidad entre 2017-2018 (62% niñas, 38% niños), con z-score medio de IMC de +3.03 DE. La edad media en la primera visita es de 10.7 años (15 meses-17 años). De ellos, abandonaron el seguimiento antes del año 36 pacientes (59%), haciéndolo de forma gradual, siendo la mayoría (22 pacientes ó 61.1%) durante el primer trimestre, 10 pacientes (27.8%) en el segundo y 4 pacientes (11.1%) en el tercero (no hay abandonos posteriores). No se encuentran diferencias significativas en edad, sexo ni IMC entre los que abandonan o no el seguimiento, si bien puede estar influenciado por el tamaño muestral, ya que el IMC al diagnóstico parecería mayor en los que abandonan. Los 25 pacientes que finalizaron el año completo de seguimiento, 17 presentaron una mejoría, con una pérdida media de IMC de 0.46 DE a los 6 meses y de 0.76 DE al año, de tal manera que 6 pasan a sobrepeso e incluso 3 alcanzan el normopeso. Sin embargo, 8 pacientes empeoraron, con un incremento medio de 0.5 DE de IMC, habiendo empeorado ya todos a los 6 meses. Como comorbilidades derivadas de la obesidad había alteración del perfil lipídico en 5 pacientes, pero solo 1 completó el seguimiento y lo mejoró. Además, había una paciente con HTA en seguimiento por Nefrología pediátrica. No había más comorbilidades asociadas.

Conclusiones
Aunque no se alcanza mayoritariamente el objetivo terapéutico marcado, el protocolo seguido se muestra razonablemente efectivo en los pacientes que finalizan el año de seguimiento, con una mejoría en el 68% de casos. Sin embargo, más de la mitad de pacientes abandonan el seguimiento y la mayoría de manera precoz, aunque no logramos identificar factores que lo predigan. De cara a optimizar recursos, es importante explicar en la primera visita en qué consistirá la intervención y sólo incluir a los pacientes que adquieren el compromiso de realizar el programa de todo el año. Nuestro reto es indagar las posibles causas de este abandono e implantar medidas correctoras que mejoren esta adherencia. Puede añadirse un máximo de 3 citas bibliográficas. Se puden añadir tablas

SP2/d2d3-205 *Metabolismo y Nutrición*
VITAMINA D Y FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN ADOLESCENTES CON OBESIDAD SEVERA

Durá Travé, T.[1], Chueca Guindulain, M.[1], Berrade Zubiri, S.[1], Abarzuza Armendáriz, J.[1], Malumbres Chacón, M.[1], Ahmed Mohamed, L.[1].

[1] *Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.*

Objetivo
La obesidad está asociada a una mayor prevalencia tanto de factores de riesgo cardiometabólico como de hipovitaminosis D. El objetivo del presente estudio consiste en analizar una potencial asociación entre los niveles de vitamina D y los factores de riesgo cardiometabólico en adolescentes con obesidad severa.

Metodos
Estudio tranversal clínico (IMC, indice de masa grasa, cociente cintura/talla y tensión arterial) y analítico (triglicéridos, colesterol total, LDL-C, HDL-C, glucosa, insulina, HOMA-IR, leptina, calcio, fósforo, calcidiol y PTH) en un grupo de 236 adolescentes (entre 10,2 y 15,8 años de edad) con obesidad severa (IMC >3,0 DE). Para definir el status de vitamina D se han aplicado los criterios de la US Endocrine Society.

Resultados
La prevalencia de hipovitaminosis era del 78,8% (insuficiencia: 39% y deficiencia: 39,8%). En los pacientes con deficiencia de vitamina D (calcidiol <20 ng/ml) los valores medios del IMC z-score (4,3+1,1 vs. 3,8+0,6), diámetro de la cintura (105.4+7.5 vs. 101,9+7.7 cm), índice de masa grasa (12,9+2 vs. 11,8+1.7), tensión arterial (sistólica: 132,3+10,1 vs, 125,2+9,5 mmHg; diastólica (76,8+9,8 vs. 73,8+9,4 mmHg), triglicéridos (126+39.5 vs. 90+30,2 mg/dl), colesterol total (165,5+30,4 vs. 147,2+29,1 mg/dl),

LDL-C (100,5+24,6 vs. 86,5+25,6 mg/dl), insulina (40+23,9 vs. 24,2+10,1 uU/ml), HOMA-IR (9,2+8,7 vs. 5,4+2,3), leptina (44,4+15,9 vs. 36,5+14,9 ng/ml) y PTH (58,9+19,1 vs. 44,3+15 pg/ml) eran significativamente (P>0,05) más elevados en relación con aquellos com un status de vitamina D normal (calcidiol >30 ng/ml). Existía una correlación negativa (p<0,05) entre calcidiol e índice de masa grasa, presión arterial, triglicéridos, colesterol total, LDL-C, glucosa, insulina, HOMA-IR, leptina y PTH.

Conclusiones
La hipovitaminosis D es una característica muy prevalente en los adolescentes com obesidad severa. Los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaban unos valores significativamente elevados de marcadores clínicos y bioquímicos de riesgo cardiometabólico. Quizás estaría justificado realizar estudios prospectivos en orden a determinar si existe una relación de causa-efecto -más que una asociación- entre la deficiencia de vitamina D y los factores de riesgo cardiometabólico en estos pacientes.

SP2/d2d3-206 *Ética - Misceláneas*
ANÁLISIS DE LOS MOTIVOS DE CONSULTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Puente Ubierna, L.[1], Blanco Barrio, A.[1], De Arriba Muñoz, A.[2], Arteta Saenz, E.[1].

[1] Hospital Universitario, Burgos. [2] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos
Describir los motivos de derivación y sus características en las consultas externas de Endocrinología Pediátrica un hospital de tercer nivel.

Material y métodos
estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de los pacientes derivados a consultas externas de Endocrinología Pediátrica, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y 31 de diciembre de 2018. Se incluyen pacientes menores de 14 años. Se recogieron datos de filiación (edad, sexo, zona), procedencia de la derivación (atención primaria, atención hospitalaria...), motivos de consulta, diagnóstico en consulta, necesidad de tratamiento, y situación al primer año de la visita. Se excluyeron aquellos pacientes con motivos de derivacion fuera del ámbito endocrinológico y aquellos que no acudieron a la primera cita. Se utilizó como base de datos, la hoja de cálculo Microsoft Excel 11 para Mac (versión 14.6.4) y como tratamiento estadístico IBM SPPS Satatitics (SPSSv.21).

Resultados
se obtuvo una muestra de 554 pacientes menores de 14 años, de los cuales 518 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se detectó un aumento del 12,2% de la demanda en 2018 con respecto al año anterior. La demanda media anual fue de 259 pacientes y la demanda media fue de 5.5/1000 pacientes/ año.

Existe un predominio de asistencia de mujeres (66%) frente varones (34%). La edad media de consulta fue 8.41±1.41 años, la mitad de los pacientes (54%) comprendían entre los 5-9 años. Fundamentalmente, el origen de la demanda asistencial se deriva de Atención Primaria (88%), de los cuales proceden del ámbito urbano (78%), seguidos de ámbito rural (8%). El principal motivo de consulta, independientemente del sexo y edad, es la valoración de la pubertad (21.6%), posteriormente se encuentra la patología tiroidea (14.9%) y pubarquia (14.9%) y el sobrepeso/obesidad (14%). En mujeres, la valoración de la pubertad (31.7%) fue el principal motivo de derivación, mientras que en varones, destacaban las alteraciones tiroideas (24.5%), seguido de talla baja (24%). Con respecto al tratamiento, EL 58% de los pacientes no requirieron tratamiento, frente al 27% que sólo requirieron medidas higiénico-dietéticas. El tratamiento farmacológico más frecuente fue levotiroxina, presente en el 9% de los pacientes. Al año de la primera visita, el 64% de estos pacientes seguían seguimiento clínico en la consulta, y el 20% fueron dados de alta en consultas (30% de estos pacientes, alta resolución, en la primera visita)

Conclusiones
los principales motivos de derivación a la consulta de Endocrinología Pediátrica han sido la valoración de la pubertad y la patología tiroidea. La mayoría de las derivaciones procede de Atención Primaria urbana. Un 20% de las primeras consultas son dadas de alta al año de la primera asistencia.

SP2/d2d3-207 *Ética - Misceláneas*
ATENCIÓN A NIÑOS Y ADOLESCENTES TRANS EN NUESTRA COMUNIDAD AUTÓNOMA: PRIMEROS CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR.

Bertholt Zuber, M.L.[1], Oliver Arias, R.[2], Pazos Toral, F.[3], Freijo Martín, C.[1], Naranjo González, C.[1], Palenzuela Revuelta, I.[1].

[1] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Unidad Endocrinología Pediátrica, Santander. [2] Centro de Salud Sexual y Reproductiva "La Cagiga", Santander. [3] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Unidad Endocrinología, Santander.

Introducción
El equipo de atención a personas transexuales de

nuestra comunidad se constituyó en enero de 2015 con el objetivo de proporcionar una atención especializada. Cuenta con la participación de diferentes profesionales, entre los que el psicosexólogo, el endocrinólogo y el endocrinólogo pediatra tienen parte fundamental. La actuación de dicho equipo se basa en el protocolo de la comunidad redactado a tal fin y las guías internacionales actuales. A partir de los 16 años, la atención de adolescentes trans se realiza, durante un período de tiempo, de manera conjunta entre el endocrinólogo y el endocrinólogo pediatra con el fin de garantizar la adecuada transición.

Objetivos
Describir las características de la población de niños y adolescentes atendidos por nuestro equipo desde su constitución.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo mediante análisis de historias clínicas de todos los menores de 16 años, que consultaron en el período comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019.

Resultados
En dicho período se atendieron a 91 personas en la unidad de psicosexología, 29 de ellas menores de 16 años (31%). La distribución por años en este grupo fue: 5; 5; 10; 5 y 4, respectivamente. Previo al año 2015, el número de menores de 16 años que consultaron es anecdótico. El sexo biológico fue mujer en 21 casos y varón en 8. La edad media a la primera consulta fue de 11,7 ±3,4 años (rango 5-15,5). Al momento del estudio, 11 (37,9%) personas sin seguimiento: 8 (27%) dejan de acudir, 2 (6,8%) por traslado a otra comunidad autónoma y 1 (3,4%) por identidad isosexual. Además, 2 en proceso o caso dudoso, y 2 atendidos directamente por endocrinólogo (edad cercana a los 16 años y pubertad completa). Derivadas a la unidad de endocrinología pediátrica: 14 personas, con una media anual estable y cercana a 3 por año. Sexo biológico: mujer en 71,4% (10) de los casos. Edad Media: 11,8 ±3,6 años (5,3-15,4); en sexo biológico mujer 12,8 ±3,3 años (6,5-15,4), y en sexo biológico varón 9,3 ±3,5 años (5,3-13,8). Estadio puberal inicial: prepuberal 36% (5), Tanner II-III 14% (2) y Tanner IV-V 50% (7). En ese momento 71,4% ya había realizado la transición social. Edad actual: 13,8 ±3,5 años (7,2-17,5). Diagnóstico: disforia de género 14% (2), trans chica 22% (3) y trans chico 64% (9). Tratamiento: análogos GnRH 57% (8) y hormonación cruzada 35,7% (5). Recibieron tratamiento 2 chicas trans: análogos GnRH, a una edad media de 13,3 años (12,8 y 13,8), en Tanner II y III. En cuanto a los chicos trans, se trataron a 6 personas con análogos GnRH, a una edad media de 14,4 ±1,2 años (12,2-15,5), estadíos de Tanner: 4 personas IV-V y 1 II-III. De ellos, 5 han iniciado hormonación cruzada, a una edad media de 15,7 ±0,1 años (15,5-15,8), todos con pubertad completa o casi completa. En la actualidad, el 85,7% (12), ha realizado la transición social y 50% (7) la transición legal (cambio en DNI y tarjeta sanitaria). Dos casos perdidos: uno por traslado de comunidad autónoma y uno por abandono de seguimiento.

Conclusiones
Existe un predominio claro de chicos trans en el grupo de menores de 16 años atendidos. Las chicas trans consultan a edades más tempranas. La atención a personas trans en nuestra comunidad se encuentra correctamente sistematizada y centralizada en profesionales del equipo multidisciplinar.

SP2/d2d3-208 *Ética - Misceláneas*
ATENCIÓN SOCIO-SANITARIA A MENORES TRANSEXUALES

Abarzuza Armendariz, J.[1], Chueca Guindulain, M.[1], Berrade Zubiri, S.[1], Durá Travé, T.[1], Zalacáin Nicolay, M.T.[1], Rebolé Abadia, A.[1].

[1] Hospital de Navarra, Pamplona.

Introducción y objetivos
La disonancia entre la identidad sexual sentida y la inicialmente asignada al nacer puede ser una causa importante de malestar emocional. La falta de aceptación familiar y/o social de la situación de transexualidad, habitualmente, empeora el malestar sentido. Este trabajo pretende describir las dificultades psicoemocionales y sociales de los/as menores que viven esta situación.

Material y métodos
Análisis retrospectivo de las historias clínicas de los/as menores de 15 años atendidos en las Unidades de referencia de atención, seguimiento y acompañamiento a la transexualidad desde el sistema sanitario de nuestra Comunidad: - En 2011 se crea UNATI, que se disuelve en 2017. - En 2018 se constituye TRANSBIDE que sigue actualmente en funcionamiento. Resultados En UNATI se atendieron 27 usuarios/as, 15 chicas transexuales (TSF) y 12 chicos (TSM). La edad media en la primera consulta fue de 10 3/12 (rango 4-14 años). En TRANSBIDE se han controlado a 45 menores de 15 años (21 trasferidos desde UNATI, y 24 nuevos). 19 son chicas (TSF) y 26 chicos (TSM). La edad media a la que hicieron la primera consulta fue de 910/12 años (rango 4-14 años). El tránsito social lo finalizan a una edad media de 11 años (rango de edad 3-15 años). En UNATI es a los 12 7/12 años (rango 3-16 años) y en TRANSBIDE a los 13 6/12 años (rango 5-16 años). 27 pacientes (60%) han precisado el acompañamiento de los profesionales, y 8 familias lo han hecho por su cuenta (5 de ellos previo a su

inclusión en TRANSBIDE y 3 durante su seguimiento). No se conocen los datos exactos, respecto a este tránsito social, del resto de personas en situación de transexualidad atendidas. El apoyo de sus familiares (progenitores) en el proceso de adecuación al sexo sentido se dio en 30 de los 45 (67%). 14 niños/as-adolescentes (37%) recibieron el apoyo exclusivamente de la madre y 1 no recibió apoyo de ningún progenitor. De los 15 que recibieron un apoyo nulo o parcial (madre o padre), 10 se atendieron en UNATI y 5 en TRANSBIDE. El malestar psicoemocional al inicio estaba presente en 30 de ellas/os (67%), y 15 no manifestaban malestar (33%); 17 de las/os menores que presentaban malestar fueron controlados en UNATI y 13 en TRANSBIDE. Las dificultades y/o alteraciones psicológicas u otros problemas de salud en algún momento del seguimiento estaban presentes en 18 usuarias/os (40%). De los 18 con estas sintomatologías, 14 presentaban malestar psicoemocional al inicio del proceso. Los problemas psicosociales estaban presentes en 18 pacientes (40%) (9 atendidos en UNATI y 9 TRANSBIDE); 13 casos de problemas en el colegio y 5 en el entorno familiar; destacando 7 casos de acoso escolar, 1 rechazo familiar y 1 episodio de violencia en el ámbito familiar.

Conclusiones

Las personas en situación de transexualidad se han visto afectadas por dificultades familiares, sociales y de salud generando mayor conflictiva emocional y social. En los últimos años se observan mejoras en estos aspectos que facilitan una vivencia y abordaje de su situación más sana, asociado a un cambio de paradigma sanitario y a una visión más amplia e integradora de la diversidad sexual. La atención adecuada, despatologizadora e integral, de estas personas en Unidades que acompañen y atiendan de manera individualizada sus demandas, para un cuidado y desarrollo sano, es todavía una necesidad que facilita el abordaje de las personas de manera integral.

SP2/d2d3-209 *Ética - Misceláneas*

DESARROLLO NEUROCOGNITIVO EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL Y SU RELACIÓN CON LA ASISTENCIA A GUARDERÍA

García Ventura, M.[1], Puga Gonzalez, B.[2], Serrano Viñuales, I.[3], De Arriba Muñoz, A.[1], Labarta Aizpún, J.I.[1], Ferrández Longás, A.[4].

[1] Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2] Centro Andrea Prader. Gobierno de Aragón. Zaragoza. [3] Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [4] Centro Andrea Prader. Gobierno de Aragón, Zaragoza.

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen mayor probabilidad de presentar anomalías en su neurodesarrollo. El objetivo del presente estudio es analizar el desarrollo neurocognitivo en niños nacidos PEG seguidos longitudinalmente y evaluar la influencia de la asistencia a guardería.

Material y métodos

Seguimiento de 27 casos nacidos PEG entre los 3 y los 24 meses en función de asistencia a guardería (G+) o no (G-). Valoración neurocognitiva a los 3, 6, 9, 12 18 y 24 meses de edad mediante el test de Brunet-Lézine (cociente de desarrollo global (CD) mediante las áreas de control postural y motricidad, coordinación oculomotriz, lenguaje sociabilidad). Inclusión de pacientes con longitud y/o peso < 2 SDS para edad gestacional y sexo; se excluyeron aquellos con enfermedades intercurrentes con implicaciones neurocognitivas. Los resultados se expresan en SDS en comparación con valores normales del Estudio Longitudinal Andrea Prader. Nivel de significación: $p<0.05$.

Resultados

27 niños PEG, 11 asistieron a guardería a una edad media de 13.3 ± 6 meses y 16 no lo hicieron. La edad media de inicio de la marcha en el grupo total fue de 13.2 ± 1.7 meses y 12.2 ± 1.5 meses en el grupo control. El nivel socioeconómico familiar por el test de Graffar fue 3.0 ± 0.8 en el grupo G+ y de 3.4 ± 0.6 en el grupo G-. La evolución del CD de toda la muestra fue la siguiente: -1.2 ± 0.9 (3 meses); -0.3 ± 1.0 (6 meses); -0.7 ± 0.8 (9 meses); -0.9 ± 1.1 (12 meses); -0.1 ± 1.3 (18 meses) y 0.0 ± 0.9 (24 meses). La evolución del CD de la muestra que acudió a guardería fue: -1.5 ± 0.7 (3 meses); 0.0 ± 1.0 (6 meses); -0.4 ± 0.4 (9 meses); -0.5 ± 0.8 (12 meses); 0.2 ± 0.9 (18 meses) y 0.3 ± 0.8 (24 meses). La evolución del CD de la muestra que no acudió a guardería fue: -1.0 ± 1.1 (3 meses); -0.5 ± 1.0 (6 meses); -0.9 ± 0.9 (9 meses); -1.1 ± 1.2 (12 meses); -0.2 ± 1.4 (18 meses) y -0.2 ± 0.9 (24 meses). Analizando la evolución por áreas, el grupo G+ muestra una evolución positiva en el área de coordinación oculomotriz que pasa de -1.2 ± 1.0 a los 3 meses, a 0.0 ± 1.1 a los 12 meses y a 0.5 ± 0.8 a los 2 años; el grupo G- pasa de -0.4 ± 1.1 a los 3 meses a -0.7 ± 1.3 a los 12 meses y a 0.2 ± 0.7 a los 2 años. En el área del lenguaje, el grupo G+ pasa de -0.9 ± 1.8 a los 3 meses, a -0.7 ± 1.5 a los 12 meses y a 0.2 ± 0.8 a los 2 años; el grupo G- pasa de -0.4 ± 1.7 a los 3 meses, a -1.2 ± 1.5 a los 12 meses y a -0.3 ± 1.1 a los 2 años. En el área de la sociabilidad, el grupo G+ pasa de -1.2 ± 0.4 a los 3 meses, a -0.4 ± 0.9 a los 12 meses y a -0.1 ± 0.9 a los 2 años; el grupo G- pasa de -1.0 ± 0.6 a los 3 meses, a -1.1 ± 1.2 a los 12 meses y a -0.2 ± 0.9 a los 2 años.

Conclusiones
Acudir a guardería antes de los 2 años en los niños PEG parece ser beneficioso para la estimulación del neurodesarrollo si bien existen otros factores que pueden determinar su evolución.

SP2/d2d3-210 *Ética - Misceláneas*
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA SITUACIÓN ACTUAL DE L@S NIÑ@S TRANS EN TENERIFE TRAS 2 AÑOS DE SEGUIMIENTO POR ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA

Portela Liste, A.[1], García De Pablo, I.[1], Ontoria Betancort, C.[1], Diaz Martin, C.[1], Fernandez Longarela, E.[2].

[1] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. [2] Centro de Salud de LLanes, Llanes.

Objetivos
Descripción de las características de los pacientes trans remitidos a la consulta de endocrinología pediátrica tras 2 años de la formación de un equipo multidisciplinar.

Material y metodos
Estudio descriptivo transversal retrospectivo de los datos recogidos en la historia clínica desde Diciembre 2017 hasta Febrero 2019: porcentaje de niños (FtM) vs niñas (MtF), edad de la primera visita, estadio puberal, edad de inicio puberal, edad de inicio del tratamiento con análogos de GnRH y otros aspectos clínicos de interés. No se aportan datos de seguimiento tras el inicio del tratamiento por el escaso de tiempo de evolución de los pacientes tratados.

Resultados

		n (%)	MtF n (%)	FtM n (%)
Estadio de Tanner en la 1ª visita	1	16 (61,5)	9 (90)	7 (43,8)
	2	3 (11,5)	1 (10)	2 (12,5)
	3	4 (15,4)	0	4 (25)
	≥4	3 (11,5)	0	3 (18,8)
Inicio pubertad	Si	14 (54)	4 (40)	10 (62,5)
	No	12 (46)	6 (60)	6 (37,5)
Niños que han iniciado bloqueo		11 (42)	4 (40)	7 (44)
Total		26 (100)	10 (38)	16 (62)

La edad media de primera visita fue de 10,5 años (8,1-13,7), siendo algo más temprana en MtF 10,01 (8,5-11,5) que en FtM 10,8 (8,1-13,7), descartándose MtF de 5 años remitida por talla baja, pues lo habitual es remitirlos a partir de los 8 años. El inicio puberal tuvo lugar a una edad media de 10,5años (8-12,2): MtF 11,67 (11-12,2) vs FtM 10,5 (8-12,2). La edad media de inicio de tratamiento fue 12,3 años (10,8-13,3), muy similar en ambos sexos: MtF 12,1 (11,7-12,6) / FtM 12,4 (10,8-13,5), con una edad ósea de 12,3 años (10,5-15): 11,5 (11,5 todos) en MtF frente a 12,78 (10,5-15) en FtM. Seis de los FtM presentaban menarquia en la primera visita (38% de los FtM), con una edad media de la misma de 10,6 años (10-12). Todos salvo tres (FtM), habían realizado tránsito social antes de la primera visita, de los cuales dos tampoco habían realizado tránsito familiar. De los 14 pacientes en pubertad, 11 han iniciado tratamiento con análogos de GnRh y tres están a la espera de su aprobación . La duración actual del tratamiento es de 3 meses en la mayoría de los pacientes tratados. Un paciente se encuentra en su 16º mes de tratamiento, sin presentar efectos secundarios. Todos los pacientes desean tratamiento salvo uno, FtM (dudas familiares) pero aún no ha iniciado pubertad. El 81% presentaba normopeso y el 19% obesidad (n=5). Sólo 10 (38%) de nuestros pacientes hacía deporte en la primera visita (media de 2,5 horas semanales) . De éstos 10, 7 de los 10 MtF (70%) frente sólo 3 de los 16 FtM (19%) . De los 5 obesos, solamente uno practicaba deporte previo a la primera visita. Una niña presentaba talla baja (motivo de valoración inicial) y el resto talla acorde a su talla familiar. No se objetivaron datos de HTA en la primera visita. En la DMO, todos presentaban un Z-Score normal para su edad y sexo, así como metabolismo Ca/P normal. Todos acudieron al menos en una ocasión a consulta con el psicólogo de la unidad, presentando uno de los pacientes (FtM) trastorno depresivo.

Conclusiones
En general, los FtM llegan más tarde, muchos con menarquia, suponiendo un gran disconfort para ellos. Resulta de gran importancia el seguimiento de estos pacientes por parte de Endocrinología pediátrica, pues permite proporcionar una atención ajustada a sus necesidades, con especial relevancia en lo que respecta a su crecimiento y desarrollo. Se observa clara necesidad de fomentar ejercicio entre los niñ@s trans, clave para su salud física, ósea y mental.

SP2/d2d3-211 *Ética - Misceláneas*
EVOLUCIÓN DE LA ATENCIÓN SANITARIA A LOS MENORES TRANSEXUALES EN NUESTRA COMUNIDAD AUTÓNOMA

Andrés, C.[1], Chueca, M.[1], Abarzuza, J.[1], Basterra, V.[1], Ruiz, R.[1], Toni, M.[1].

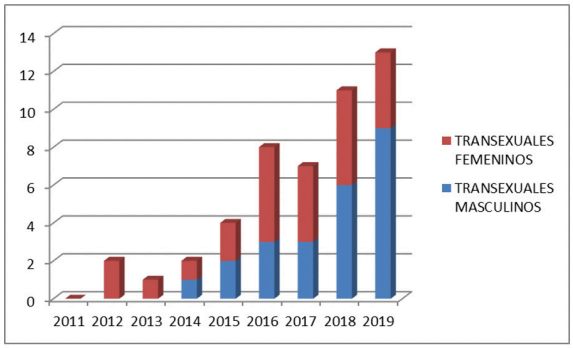
[1] Hospital Virgen del Camino, Pamplona.

Introducción y objetivos
En los últimos años en España, existe un incremento en la demanda de atención por parte de pacientes menores en los cuales el sexo asignado al nacer no corresponde con el género sentido. Se analizan los pacientes atendidos en el hospital de referencia de nuestra Comunidad Autónoma para evaluar cómo

se han modificado las necesidades de asistencia a largo del tiempo.

Material y métodos
Se realiza un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes menores de 15 años atendidos en las unidades especializadas de atención a la transexualidad. En 2011 se crea la Primera Unidad especializada que se disuelve en 2017. En 2018, se constituye la Segunda Unidad que sigue actualmente.

Resultados
En la Primera Unidad especializada, se atendieron 27 pacientes (entre 2011-2017), 15 transfemeninos y 12 transmasculinos. La edad media en la primera consulta fue de 10 3/12 años (rango 4-14 años). Tras la creación de la Segunda Unidad, 24 pacientes fueron transferidos de la Primera Unidad a la actual, de tal forma que se han atendido un total de 48 pacientes entre ambas. De los 24 pacientes que iniciaron la atención en la Segunda Unidad en solo dos años (2018-2019), la edad media en la primera consulta fue de 9 10/12 años (rango 4-14 años); por tanto similar a la edad realizada en la Primera Unidad. De los 48 pacientes, 19 son transfemeninos (12 de la Primera Unidad y 10 de la Segunda), 26 transmasculinos (12 de la Primera Unidad y 14 de la Segunda) y 3 abandonaron la Primera Unidad de forma precoz; se observa por tanto un incremento del número de los transmasculinos en los últimos años. El incremento global y específico de los transmasculinos se refleja en la tabla siguiente:



Respecto al abandono de la atención sanitaria por parte de los pacientes, 3 abandonaron la Primera Unidad y otros 3 han abandonado el seguimiento en la Segunda, aunque estos últimos provisionalmente. Actualmente, los menores de 15 años atendidos en la unidad especializada son 29; de estos 28 acuden a Psicología clínica y 21 a Endocrinología pediátrica. El tratamiento con análogos de LHRH lo han iniciado 11 pacientes (22'9%), con una edad media en los transmasculinos de 13 6/12 años (rango 11-15 años); los transfemeninos a los 15 3/12 años (rango 11-15 años). A los 15 años pasan a Endocrinología de adultos y allí se siguen las guías de la Endocrine Society y el WPATH iniciando la terapia hormonal cruzada a los 16 años.

Conclusiones
En nuestra Comunidad Autónoma se objetiva un incremento de la demanda de asistencia sanitaria en pacientes pediátricos transexuales al igual que ocurre con otras zonas del país, con número de abandonos bajo y una alta tasa de seguimiento actual. Se observa un incremento del número de transexuales masculinos tal y como describe la literatura médica reciente. Nos planteamos revisar el protocolo utilizado, para iniciar la terapia hormonal cruzada antes de los 16 años, dado que los pacientes llegan antes a las Unidades de referencia y están muchos años con análogos de LHRH.

SP2/d2d3-212 *Ética - Misceláneas*
INTOLERANCIA AL AYUNO EN LACTANTE CON EMBRIOPATÍA WARFARÍNICA

Rodríguez León, B.[1], López Becerra, Y.[1], Carmona Ponce, J.D.[1], Espino Aguilar, R.[1], Garcia Garcia, E.[2].

[1] Hospital Universitario de Valme, Sevilla. [2] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción
El síndrome warfarínico es una embriopatía relacionada con la ingesta materna durante el embarazo de dicumarínicos (antagonistas de la vitamina K) que, al tener la capacidad de atravesar la barrera feto-placentaria, ocasiona múltiples anomalías neurológicas (discapacidad intelectual, espasticidad, hipotonía e hidrocefalia), oculares (atrofia óptica, cataratas, microftalmia) y osteoarticulares (braquidactilia, hipoplasia del hueso nasal y calcificaciones punteadas a nivel epifisario). Describimos a continuación un caso de interés endocrinológico, por la inusual asociación de ambas entidades.

Descripción del Caso
Lactante de tres meses que interconsultan por intolerancia al ayuno. Antecedentes familiares: Padres no consanguíneos. Madre intervenida de tetralogía de Fallot en la infancia, en tratamiento de mantenimiento con acenocumarol (inclusive en la primera etapa de la gestación), tres abortos previos. Antecedentes personales: recién nacido a término 39 semanas de gestación, peso 2940g(-0.81DE), longitud 48cm(1.19DE), perímetro cefálico 33.5cm (-0.69 DE). Ingresado al mes y a los tres meses de vida en dos ocasiones por fallo de medro. Realizadas las siguientes pruebas complementarias, normales: Ecografías (cerebral, abdominal y cardíaca) y cariotipo. Motivo de consulta: a los tres meses de edad presenta, durante su segundo ingreso por fallo de medro, hipoglucemias nocturnas clínicas y bioquímicas. Exploración física: llama la atención

la presencia de rasgos dismórficos, propios de su embriopatía de base: hipoplasia nasal, microsoma, braquidactilia e hipotonía de predominio axial. A nivel antropométrico destaca el significativo estancamiento ponderal en relación al periodo neonatal: peso 3,87kg(-3,29DE), longitud 59,5cm (-0,84 DE). Exámenes complementarios: coincidiendo con episodio de hipoglucemia confirmada de 39 mg/dl, se realiza estudio de hiperinsulinismo, confirmándose analíticamente: -elevación de niveles de: insulina (9.1microU/ml), péptido C (3.84ng/dl), cortisol (559nmol/l) y somatropina (7.64ng/ml). -descenso de niveles de betahidroxibutirato (1.6nmol/l) y ácidos grasos libres (193.2 micromoles/l). -test de glucagón positivo (ascenso de glucemia a 70 mg/dl). - amonio, ácidos orgánicos y carnitina en valores normales. Se realiza estudio genético para hiperinsulinismo, donde no se encuentra ninguna alteración en los genes relacionados. Iniciamos tratamiento con diazóxido (12 mg/kg/día) asociado a hidroclorotiazida (3,3 mg/kg/día) con buena respuesta y tolerancia. Se retira a los 15 meses de vida, no habiendo presentado hasta la fecha a los 5 años de edad nuevos episodios de hipoglucemias ni siquiera en periodos de ayuno o estrés intercurrente. Actualmente presenta edad cronológica 5 años: peso 16 kg (-0.54 DE), talla 104 cm (-0.16 DE) y el metabolismo hidrocarbonado es normal.

Conclusiones

El hiperinsulinismo en el recién nacido y lactante puede ser primario, por alteraciones en varios genes, y secundario, en asociación con algunos cuadros sindrómicos (como Sotos, Periman, Becwith-Wiedemann, etc). En estos casos sindromicos suele ser transitorio y responder al tratamiento con diazóxido. si bien aun no hemos encontrado en la literatura ningún caso como el mencionado, ni la fisiopatología por la que pueda producirse Creemos que este caso es de gran interés para el campo de la endocrinología pediátrica por lo inusual de su presentación, y podría abrir camino para conocer nuevas comorbilidades asociadas con esta embriopatía. Este caso fue presentado de forma parcial en "Curso Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica" de la SEEP, 2019.

SP2/d2d3-213 *Ética - Misceláneas*

MEN-I A PROPÓSITO DE UN CASO

Montero Salas, A.[1], Portillo Márquez, M.[2], Parra Barona, J.[2], Rasero Hernández, I.[1].

[1] Hospital de Mérida, MERIDA. [2] Hospital de Mérida, Mérida.

Introducción

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1) está constituida por tumores endocrinos, de tejidos entero-pancreáticos y otros tumores. Se estima una prevalencia 2-20:100.000. La edad de presentación es típicamente adulta (pico 20-40 años). Tiene herencia autosómica dominante y su penetrancia aumenta con la edad. Esta edad se adelanta dos décadas cuando es esporádico. El gen responsable, MEN1, se localiza en el cromosoma 11q13 y codifica una proteína nuclear denominada menina.

Cuando se hereda una mutación de este gen, la proteína menina permanecerá indemne durante años mientras no exista inactivación del otro alelo. Cuando esto ocurre (inactivación bialélica del gen) se genera la ausencia de proteína o menina truncada que determinará la expansión neoplásica clonal a partir de la célula mutada. La sospecha clínica (cumplimiento criterios MEN-I, MEN-I atípico o MEN-I familiar) requiere de su confirmación diagnóstica mediante búsqueda de mutaciones germinales del gen de la menina en leucocitos de sangre periférica. Si este fuera negativo se podría completar estudio molecular y de otros genes. Los pacientes candidatos deberán seguir un programa de screening y seguimiento por unidades de referencia con experiencia en tumores neuro-endocrinos según protocolos específicos. El manejo de los tumores diagnosticados seguirá las directrices habituales de tratamiento. El pronóstico de los pacientes con MEN-1 es bueno, si bien, el referido a sus tumores asociados es peor que en los no-MEN1. También es mayor en ellos la presencia de metástasis, su tamaño, agresividad y resistencia al tratamiento. El gastrinoma es el único tumor con mejor pronóstico en MEN1.

Descripción del caso

Niño de 6 años remitido para seguimiento por ser positivo en estado heterocigoto de la variante C129_131 del CGT (p.Phe43_Val44delinsLeu) en el gen MEN I en analitica de screening realizada a los 2 años de vida. A. PERSONALES: Embarazo controlado sin patología. Parto a término, eutócico. PRN 3850. LRN 54cm. Lactancia artificial desde el nacimiento. Desarrollo psicomotor normal. Vacunas correctas. EA: ITU a los 3 meses de vida y desde entonces asintomático. A. F: Madre: sana. No portadora de MEN 1. Padre: MEN-I (portador mutación 455 del CGT). Hiperparatiroidismo primario con paratiroidectomia. Diabetes mellitus desde los 25 años insulinizado con mal control. Obesidad mórbida. HTA, dislipemia y esteatosis hepática. Dispepsia funcional y colon irritable. Probable Sarcoidosis. Síndrome depresivo mayor. No hermanos. Abuela paterna MEN 1 (prolactinoma, hiperparatiroidismo primario con tiroidectomia y paratiroidectomia, gastrinoma duodenopancreático). Hermana de su padre e hijo de ésta afectos de la mutación MEN1 (asintomáticos en la actualidad). Abuelo materno CEA de colon. Resto sin interés. E.F: Peso: 45kg (6.15DE); Talla 132.5cm (3.16DE); IMC 25.63% (5.72 DE).ECCD 2010. Exploración física por apara-

tos normal. P. COMPLEMENTARIAS: -Hemograma: normal. -Bioquimica: general, perfil férrico, lipídico, hepato-renal, fosfato, fosfatasa alcalina, HbA1c, Cortisol, DHEAS, estradiol, GH, FSH, LH, testosterona, TSH, T4l, insulina, IGFI normal. Prolactina 18 ng/ml. Progesterona 0.19 ng/ml. Calcio 10.6 mg/dl. - RMN craneal e hipofisaria con contraste: normal.

Evolución y conclusiones
Dado el tipo de herencia dominante y la alta penetrancia que aumenta con la edad, en esta patología es muy importante realizar screening a todo niño con MEN-I familiar, puesto que en la infancia, lo más habitual es que se encuentren asintomáticos. El seguimiento de estos niños portadores de la mutación es primordial a partir de los 5 años por unidades de referencia para poder diagnosticar de forma precoz el posible desarrollo de tumores. Los más frecuentes son el insulinoma y adenoma hipofisario a partir de los 5 años y el hiperparatiroidismo primario a partir de los 8 años.

SP2/d2d3-214 *Ética - Misceláneas*
NUESTROS PRIMEROS PASOS: TRANSEXUALIDAD EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Luzón Avivar, A.[1], García Escobar, I.[1], Fernández Rosales, N.[1], Gavilán Santos, L.B.[1], Gómez Llorente, J.L.[1].

[1] Hospital Torrecárdenas, Almería.

Según psicólogos infantiles, los niños toman conciencia de su cuerpo y las diferencias anatómicas entre los 18 meses y 4 años, sin embargo no es hasta los 6-7 años cuando aparece una conciencia estable de la identidad sexual. La prevalencia de transexualidad en pediatría no está bien definida aunque se sabe que está aumentando en los últimos años, en parte gracias a la mayor aceptación social y el respaldo médico-legal. Se estima una incidencia de entre 1:12.000 y 1:200.000, siendo más frecuente en FtM (Female-to-male).

Objetivos
Analizar los casos de transexualidad en la Unidad de Endocrinología pediátrica, conocer la epidemiología, derivación al especialista, inicio de tratamiento y acompañamiento psicológico entre otros datos para poder detectar errores y plantear mejoras en el manejo futuro de estos niños.

Material y métodos
Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes derivados a la consulta de Endocrinología por transexualidad. Se describen 11 pacientes recogidos en un periodo desde 2014 hasta Enero 2020.

Resultados
El 63.6% de nuestros pacientes son niños transexuales (FtM). La derivación a la Unidad se realiza en el 63,6% desde el pediatra de atención primaria como indican las guías clínicas, el 27,25% desde el psicólogo y sólo en un caso derivado por psiquiatría. La mayoría han realizado la transición social al sexo identificado en el entorno familiar-social con una gran aceptación (81,8%), realizando en la mitad de los casos (54,5%) el cambio de nombre formalizado. La edad media del inicio de la preferencia de género según los padres es de 3,36 años, sin embargo no es hasta los 9,7 años de edad media que consultan a un especialista. El 45.4% continúa con acompañamiento psicológico. El 72% se han realizado pruebas complementarias según guías de atención a transexuales en la infancia, incluyendo cariotipo en 3 de ellos. En la primera valoración por Endocrinología presentan de media un Tanner 2 (rango 1-5), siendo el 63.3% prepúberes y 36.36% con estadio avanzado por encima de Tanner 3. Actualmente reciben tratamiento el 45% de los pacientes, iniciando el mismo con un Tanner de 2-3. Cuatro de ellos recibieron tratamiento bloqueador y 3 de ellos han continuado con terapia hormonal cruzada. Ninguno ha sido valorado aún por cirugía u otras especialidades. Detectamos comorbilidad psiquiátrica en el 36.3% (trastorno de ansiedad, depresivo, conductual y déficit de atención).

Conclusiones
Como se describe en la bibliografía, nuestros pacientes comienzan a tener sentimientos sobre el sexo sentido a una edad temprana, sin embargo esta idea no se establece hasta la edad escolar, cuando acuden a la consulta y formalizan la transición social. La mayoría acuden a la consulta por indicación del pediatra como indican las guías del manejo de transexualidad en la infancia, sin ser imprescindible actualmente la valoración por un psiquiatra/psicológo aunque es altamente recomendable un acompañamiento posterior. Algunos pacientes llegan a la consulta con estadio puberal avanzado lo que limita el tratamiento. Hemos constatado un incremento en las consultas por transexualidad desde un caso por año a 3 por año en el periodo 2017-2020. Vemos más casos de niños transexuales (FtM) como la mayoría de artículos. En algunas series describen una comorbilidad psiquiátrica de hasta un 12%, siendo un porcentaje mucho mayor en nuestro caso, debido al bajo número de muestra. Existen dudas sobre los efectos del tratamiento a largo plazo en nuestros pacientes, por ahora no ha aparecido ninguna complicación y la mayoría continúan con ideas estables sobre su identidad de género.

SP2/d2d3-215 *Ética - Misceláneas*
PRESERVACIÓN DE TEJIDO GONADAL EN PEDIATRIA ¿QUÉ SABEMOS?

Martí Aromir, G.[1], Chueca Guindulain, M.[2], Donoso Sanz, M.D.[3], Riaño Galán, I.[4], Castro Feijoó, L.[5], Díez López, I.[6], Alija Merillas, M.[7], Terradas Mercader, P.[8], Alcalde De Alvare, A.D.[9], De Mingo Alemany, M.D.(10).

[1] Grupo de trabajo de ética de la SEEP, Barcelona. [2] Hospital de Navarra, Pamplona. [3] Hospital de Henares, Coslada. [4] Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. [5] Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [6] Hospital Txagorritxu, Vitoria. [7] Hospital Universitario, Guadalajara. [8] Pius Hospital de Valls, Tarragona. [9] Hospital Infanta Sofía Madrid, Madrid. (10) Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción
Mejorar las técnicas de preservación de la fertilidad es un reto de la medicina actual. Los pacientes diagnosticados de cáncer son una población muy susceptible de su indicación, aunque el abanico de su aplicación se está ampliando. La experiencia científica y los beneficios psicológicos-emocionales de la preservación de tejido gonadal avalan la realización de esta técnica sin olvidar la existencia de consideraciones dentro del marco ético que debemos valorar.

Objetivos
El Grupo de trabajo de Ética de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) pretende valorar el conocimiento y la actitud en la práctica profesional entre los socios de la SEEP respecto al tema de la preservación de tejido gonadal en Pediatría.

Material y metodos
Estudio descriptivo realizado en 2019 mediante una encuesta distribuida en línea con la base de datos de la SEEP a Pediatras que ejercen la especialidad de Endocrinología Pediátrica en España.

Resultados
Han contestado 66 profesionales de 279 socios (23.6%) en 2019. 48.5 % tienen 10-20 años de práctica profesional. El 96.9% conoce la existencia de la capacidad de preservar tejido gonadal para la futura fertilidad en las niñas pre y peripuberales afectas de diferentes patologías y un 93.9% en niños. Un 63.1 % indica la no existencia en su centro de trabajo o Comunidad de un protocolo con el fin de orientar bien al paciente y a la familia. La información a las familias la facilita en el 31.8% los Onco-Hematólogos Pediátricos y un 13.6% los Endocrinólogos Pediatricos. Un 53% de profesionales la ofrecen solamente en patologías determinadas y un 36.4% no lo ofrece nunca, alegando no tener conocimientos científicos sobre el tema. El 42.9% lo ofrece en procesos tumorales,15.9% en el Síndrome de Klinefelter, 4.8% en el Síndrome de Turner, 4.8% en transexuales, 7.9% en otros procesos y un 23.8% en ninguna patología. El 27.7% lo ofrece a todas las edades y un 18.5% una vez entrada la pubertad. El 62.5% da explicaciones al paciente/familia ayudándoles a tomar decisiones. 21.2 % de los profesionales manifiesta tener dilemas éticos, siendo los principales: la edad del paciente, su madurez y saber que es una técnica experimental. Un 43.8 % ha realizado la indicación en menos de 10 niñas y un 40.6% en menos de 10 niños en su práctica clínica. El 90.2% considera necesario un Consentimiento informado del menor previo a la realización de la técnica. Comentan de forma espontánea la necesidad de más información sobre el tema.

Conclusiones
1.- Un porcentaje elevado de profesionales de la Endocrinología Pediátrica de nuestro País conocen la existencia de la preservación de tejido gonadal en ambos sexos.
2.- Creemos interesante la creación de un protocolo dentro de los centros de trabajo o Comunidades autónomas para ofrecer la posibilidad a las familias que lo precisen o deseen informarse sobre el tema, así como la elaboración de un consentimiento informado común para estas técnicas.
3.- La encuesta revela interés del Endocrinólogo Pediatra en este tema, aunque se manifiestan dilemas éticos. Todo ello conduce a la necesidad de formación y protocolización de la actuación en la preservación de tejido gonadal en la edad pediátrica. Ello conlleva a una adecuada asesoría científica y ética al paciente y su familia.

SP2/d2d3-216 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
¿UNA SIMPLE FRACTURA O ALGO MÁS?

González Jimeno, A.[1], Marbán Calzón, M.[1], Belmonte Pintre, Z.[1], Blasco Ventas, A.[1], Jiménez-Castellanos Holgado, L.[1], Resa Serrano, E.[1].

[1] Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción
El raquitismo carencial consiste en un fallo en la mineralización normal del hueso en crecimiento, típico de la infancia (6 meses-2 años), siendo su causa más frecuente, el déficit de vitamina D. La incidencia en nuestro país es muy baja, debido al uso generalizado de la profilaxis con vitamina D durante la lactancia, aunque en los últimos años ha experimentado un incremento, por la inmigración.

Descripción del Caso / Evolución
Niña de 19 meses, origen árabe y nacida en España, acude desde Bélgica donde ha vivido los

últimos 7 meses (de otoño e invierno), diagnosticada de fractura de tercio medio de peroné. No ha tomado nunca suplementos de vitamina D, pese a ser recomendados. Lactancia materna hasta los 12 meses; a esa edad fue diagnosticada de alergia a proteínas de leche de vaca y huevo, realizando dieta exenta, sin ingesta de hidrolizados por rechazar el sabor. Curva ponderal estancada desde el 6º mes con retraso en la dentición y crecimiento. Irritabilidad desde hace 4 meses, con rechazo de la deambulación y apoyo. Hace 1 semana se detecta fractura de tercio medio de peroné, posteriormente se realiza analítica con los siguientes resultados: Calcio 7,21 mg/dl, fósforo 2,79 mg/dl, vitamina D < 5 ng/ml y fosfatasa alcalina 2261 UI/L. Con estos resultados, inicia tratamiento con calcio 500 mg/día y se repite analítica en 1 semana (en nuestro centro): Calcio 8,5 mg/dl, fósforo 2,9 mg/dl, magnesio 2,2 mg/dl, FA 2267 UI/L, 25-OH-Vitamina D3 14 ng/ml, PTH 459 pg/ml; hallazgos compatibles con raquitismo severo calciopénico por déficit de calcio y vitamina D. A la exploración: Peso: 8.5 kg (p2, -2.32 DE), con férula 8,9 Kg. Talla: 74 cm (p<1, -2.9 DE). IMC: 15.52 % (p19, -0.91 DE). Ensanchamiento en forma de rodete en muñecas y tobillos. Tórax estrecho, campaniforme, con rosario raquítico. No genu varo-valgo. Se completa el estudio con serie ósea: afectación generalizada de huesos largos y pelvis. Desflecamiento y ensanchamiento metafisario, disminución de la densidad mineral ósea, imágenes de reabsorción ósea en huesos largos de las manos y alteración de las epífisis. Deformidades costocondrales, compatible con rosario raquitíco. No otras fracturas asociadas. Ante la sospecha de raquitismo de origen carencial se añade colecalciferol oral a dosis altas: 6000 UI/diarias, al Carbonato cálcico 500 mg diario. Analítica a los 20 días de iniciado el tratamiento: Calcio 9,1 mg/dl, fósforo 4,8 mg/dl, magnesio 2,2 mg/dl, FA 1543 UI/L, PTH 96 pg/ml.

Conclusiones / Recomendaciones

El raquitismo carencial responde muy bien al tratamiento con vitamina D; de manera que, la respuesta al tratamiento confirma el diagnóstico, si no ocurre esto, obliga replantear el diagnóstico clínico. Existen diversas pautas de dosificación de vitamina D diaria oral. Las dosis más elevadas de vitamina D se asocian a curación más rápida pero aumentan el riesgo de hipercalcemia. Se recomienda asociar calcio oral si presentan niveles de PTH muy elevados, para evitar el "síndrome de huesos hambrientos" y la hipocalcemia 2ª al inicio del tratamiento con vitamina D. En nuestra paciente se asociaba un raquitismo severo por déficit de vitamina D y también de calcio, por dieta basada en cereales y exenta en lácteos y huevo. En aquellos pacientes que presentes factores de riesgo para desarrollo de raquitismo y déficit de vitamina D en la infancia, es importante pensar en esta patología y diagnosticarla en estadios iniciales, cuando la clínica es poco florida. Nuestra paciente cumplía la mayoría de los factores de riesgo para desarrollar raquitismo. La presencia de la fractura de peroné no deja de ser una manifestación de la progresión de la enfermedad. Se puden añadir tablas

SP2/d2d3-217 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*

CONVULSIONES COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UN TRASTORNO DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Cerdán López, M.[1], Ropero, E.[1], García, L.[1], Blanco, A.[1], Brito, N.[1], Suarez, A.T.[1].

[1] Consorci Sanitari del Maresme, Mataró.

Introducción

El mantenimiento de la homeostasis fosfocálcica depende de la actividad de la PTH (hormona paratiroidea) y de la vitamina D; regulando la absorción intestinal de calcio, la liberación en el esqueleto y reabsorción renal del mismo. El hipoparatiroidismo se define como el déficit de secreción de la PTH, éste puede ser debido a una alteración de la paratiroides con deterioro en su síntesis o secreción ó a una alteración del estímulo para su secreción por fallo en el receptor sensible al calcio (CaSR). Las consecuencias fisiopatológicas son hiperfosforemia e hipoc0alcemia. Así, podemos definir hipocalcemia como la concentración plasmática de calcio total menor de 8.5mg/dL o de calcio iónico menor de 4mg/dL. Los síntomas de déficit de calcio varían según la edad, causa y tiempo de evolución, y suelen presentarse cuando el calcio iónico disminuye a menos de 2.5mg/dl, equivalente a una calcemia total menor de 7.5mg/dL. De manera aguda puede producir clínica neuromuscular típica como parestesias o espasmos carpo-pedales, calambres musculares, convulsiones o tetania; síntomas respiratorios (apnea, estridor, laringoespasmo), cardiovasculares (prolongación del segmento QT, hipotensión, arritmias o parada cardiorespiratoria), o psiquiátricos, presentándose como irritabilidad o ansiedad. Los estados de hipocalcemia crónica pueden dar sintomatología neurológica (calcificaciones en los ganglios de la base, pseudotumor cerebri), ocular (cataratas, papiledema), dental (hipoplasia del esmalte, caries), dermatológica (sequedad, fragilidad ungueal, depilación capilar de las cejas), cardiovascular (alteraciones en el ritmo cardiaco, insuficiencia cardiaca) o digestiva (dolor abdominal, diarrea). El tratamiento varía en función de la gravedad de los síntomas, de la rapidez de instauración y de la causa que lo provoque.

Descripción del caso

Niña de 11 años, origen magrebí, llevada al servicio de Urgencias por episodio de desconexión del medio con retroversión ocular y movimientos espasmódicos de los brazos en pronación e hiperex-

tensión. No pródromos ni relajación de esfínteres, duración aproximada de dos minutos. El episodio se autolimita con bradipsiquia posterior y recuperación paulatina. Cuadro catarral febricular concomitante. Refieren episodio similar días previos durante la realización de ejercicio físico, que atribuyeron a hipoglucemia. No presenta antecedentes de interés y la exploración física es anodina, incluyendo la exploración neurológica. Se realiza ECG (electroardiograma) sin encontrar alteraciones, estudio de tóxicos en orina con resultados negativos y analítica sanguínea donde destaca calcio de 5.7mg/dl, calcio iónico de 0.7mmol/L, albumina y magnesio dentro de los límites de la normalidad. Se realiza infusión de gluconato cálcico endovenoso en el momento agudo y tratamiento posterior con carbonato cálcico oral y calcitriol, aumentando progresivamente los niveles de calcio, sin realizar nuevos episodios de desconexión ni otros síntomas asociados a la hipocalcemia. Se completa estudio analítico donde se objetiva PTH de 9pg/mL, 25OH Vitamina D de 19ng/mL, con un índice de calcio en orina/ creatinina en orina menor de 0.2 y una RTP (reabsorción tubular de fosfato) elevada diagnosticándola de hipoparatiroidismo.

Conclusiones

Las convulsiones son un motivo frecuente de consulta en el servicio de urgencias; a pesar de que la etiología mas frecuente en la infancia es la febril, es importante no olvidar otras causas menos frecuentes en el diagnóstico diferencial, como las alteraciones hidroelectrolíticas o del metabolismo fosfocálcico, sobre todo en edades menos típicas. Recalcar la importancia del tratamiento agudo de estas alteraciones y repasar el algoritmo diagnóstico de la hipocalcemia para llegar al diagnóstico etiológico.

SP2/d2d3-218 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*

CONVULSIONES EN LA ADOLESCENCIA, PRIMERA MANIFESTACIÓN DE HIPOPARATIROIDISMO PRIMARIO POR ALTERACIÓN DEL GEN GCM2

Pascual Archilla, A.[(1)], Gilabert Martínez, N.[(1)], Corrales González, A.[(1)], López Fernández, M.C.[(1)], Ros Cervera, G.H.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja (Alicante).

Introducción

Las glándulas paratiroides, a través de la hormona paratiroidea (PTH), se encargan de mantener unos niveles adecuados de calcio en sangre, con la ayuda de la vitamina D. Cuando existe una hipofunción glandular, hipoparatiroidismo, se presenta una disminución de los niveles de calcio séricos acompañado de síntomas calciopénicos: tetania, irritabilidad, convulsiones, fatiga, depresión,… La hipocalcemia crónica puede producir calcificaciones de los ganglios basales, cataratas, anormalidades dentales y manifestaciones ectodérmicas. El hipoparatiroidismo puede producirse por fallo en la producción/secreción de la PTH, por alteración del receptor sensible al Calcio o por resistencia en el órgano diana a la PTH; y su etiología es muy variada. La edad de presentación puede orientar el diagnóstico. El diagnóstico clínico se basa en hipocalcemia persistente, asociada a unos niveles bajos/anormalmente normales de PTH. Suele coexistir hiperfosfatemia con 25-hidroxi-vitamina D normal y 1,25-dihidroxivitamina D normal/bajo Descripción del Caso Adolescente de 12 años que ingresa desde urgencias por crisis comicial asociada a hipocalcemia franca e hiperfosfatemia (calcio sérico 6,4 mg/dl e iónico 3 mg/dl, PTH indetectable, fósforo 8,6 mg/dl) con magnesio y 25-OH-vitamina D normal. No refiere clínica de tetania, astenia, entumecimiento de manos,… Sólo presentó varios episodios de pérdida de tono brusca en miembros inferiores, con caída al suelo y recuperación posterior espontánea. Tras aportes de calcio endovenosos y orales se consigue corrección lenta de la calcemia. Al alta se continúa tratamiento con calcio oral y calcitriol. AP: no cirugías ni radioterapia previa. AF: no patología fosfo-cálcica referida. Hermano mayor VIH positivo. Ecografía cervical y abdominal sin hallazgos patológicos. Se sospecha Hipoparatiroidismo Primario (HP) secundario a desorden genético, siendo detectada una mutación probablemente patogénica en el gen GCM2 (variante NM_004752(GCM2):c.139C>T(p.Arg47Cys), asociada a hipoparatiroidismo. Evolución Continúa controles en Endocrinología Infantil. Como complicaciones: hipercalciuria e hiperfosfatemia que se resolvió con ajuste de tratamiento, osteopenia leve y calcificaciones cerebrales. Fondo de ojo normal. Se profundiza en los antecedentes familiares. El hermano mayor, hace unos años, fue diagnosticado de hipoparatiroidismo primario por infección del VIH como hallazgo casual de hipocalcemia con PTH indetectable, en el contexto de una infección vírica. Abandonó el seguimiento y tratamiento y, un año tras el diagnóstico de nuestro paciente índice, presenta una primera crisis convulsiva con hipocalcemia. En los pacientes con VIH, el eje de la PTH puede estar funcionalmente alterado, por la similitud de los receptores de las células paratiroideas a la molécula CD4. La madre también refiere hipocalcemia a la edad infantil, de etiología desconocida, requiriendo tratamiento con calcio durante años, con posterior cese del tratamiento por niveles normales. Pendiente resultado de estudio genético del gen GCM2 a los familiares de primer grado. El gen GCM2, se cree que actúa como un interruptor binario entre la determinación de células neuronales y gliales. Se observó en ratones que dicho gen se expresaba exclusivamente en la glándula paratiroides, y que su alteración producía una ausencia en

la transcripción del factor 2 de las células gliales, pudiendo producir distintos fenotipos (hiper e hipoparatiroidismo). Aunque las mutaciones de GCM2 parecían ser una causa poco común de hipoparatiroidismo aislado, se han detectado familias con herencias AD y AR, debido a la amplia variedad de polimorfismos de GCM2.

Conclusiones
El HP es una entidad rara en la edad pediátrica y, aún más, si no se precede de cirugía o radioterapia de cuello. Las causas son múltiples y una anamnesis exhaustiva es fundamental para el diagnóstico etiológico. En la adolescencia, las convulsiones por hipocalcemia, sin tetania ni otros síntomas típicos calciopénicos, es una forma de debut poco frecuente de un hipoparatiroidismo familiar.

SP2/d2d3-219 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
CUANDO LA SOSPECHA DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO NO SE CONFIRMA GENÉTICAMENTE

Dabad Moreno, M. .[(1)], Ruiz Cano, R.[(1)], Cerdán Oncala, S.[(1)], Escribano Gómez, L.M.[(1)], Ramos Domenech, C.[(1)], Soria Moya, A.B.[(2)].

[(1)] Hospital General Universitario de Albacete, Albacete. [(2)] Hospital General de Almansa, Almansa.

Introducción
El pseudohipoparatiroidismo es una condición caracterizada por hipocalcemia e hiperfosforemia resultado de una resistencia a la acción tisular de la paratohormona (PTH). Se han descrito mutaciones en el locus GNAS del cromosoma 20q13.3 en pacientes con esta patología. Existe un solapamiento entre las formas clásicas, por lo que el análisis genético y epigenético debe incorporarse en el manejo diagnóstico. Aun así, la presentación clínica y la gravedad varía entre individuos pese a presentar la misma alteración molecular.

Descripción del Caso / Evolución
Paciente varón que ingresa a los 5 años de edad por dolor de miembros inferiores con parestesias y disminución de la fuerza muscular con dificultad para subir escaleras y cansancio precoz al correr y astenia generalizada de 6 meses de evolución. Es el fruto de una primera gestación de padres no consanguíneos, parto eutócico a las 39 semanas con peso 3320 g (p51, 0.05 DE) y longitud 52 cm (p88, 1.19 DE). Periodo neonatal normal con pruebas endocrino-metabólicas normales. Entre sus antecedentes patológicos destaca retraso madurativo leve. No antecedentes familiares de interés. La exploración física muestra un fenotipo normal con resto de exploración sin hallazgos patológicos salvo marcha con pie izquierdo en varo. Su peso es de 24.1 kg (p73, 0.63 DE) y su talla de 124 cm (p95, 1.69 DE). En analítica presenta hipocalcemia de 7.4 mg/dl (Ca iónico 0.86 mmol/l), hiperfosfatemia 8.6 mg/dl, magnesio normal de 2.3 mg/ml, PTH elevada de 550 pg/ml, CK elevada de 336 U/l (valores normales 38-174) con fosfatasa alcalina, albúmina, 25-OH y 1-25-dihidroxi vitamina D y hormonas tiroideas normales. Realizada resonancia magnética cerebral y de columna en los meses previos, con el único hallazgo de lipomatosis-epidural a nivel dorsal. Se trata inicialmente con calcio oral y posteriormente con alfacalcidiol con mejoría clínica y analítica (normalización de calcio y CK y disminución de fósforo y PTH). Se realiza analítica a los progenitores, siendo normal salvo ligera elevación de PTH en ambos (madre 83 pg/ml y padre 76 pg/ml para valores de referencia en nuestro laboratorio de 10-65). Ante la sospecha de pseudohipoparatiroidismo tipo 1b, se enviaron muestras séricas de los padres y el paciente para análisis genético del gen de la proteína G, que no mostraron mutación. Durante el seguimiento persisten dolores musculares e hipocalcemia de forma ocasional pese al tratamiento, que requieren ajustes de dosis y cambio de alfacalcidiol a calcitriol. Los niveles de calcio oscilan entre 8.2-9.6 mg/dl, los de fósforo 5.7-7 mg/dl y PTH 254-374 pg/ml. Presenta ganancia de peso importante a partir del año del ingreso, presentado pesos de más de p99 y normal desarrollo estatural con edad ósea acorde a edad cronológica. En dos controles presenta índices calcio/creatinina elevados, realizándose ecografía abdominal sin imágenes de nefrocalcinosis.

Conclusiones / Recomendaciones
A pesar de que en el pseudohipoparatiroidismo y trastornos relacionados se encuentran alteraciones moleculares en 80-90% de los pacientes, existen casos todavía en los que no es posible el diagnóstico genético. Se debe tener en cuenta asimismo la posibilidad de mosaicismo. Es importante comprobar a lo largo del seguimiento la aparición de características clínicas y analíticas compatibles con el diagnóstico (fenotipo de Osteodistrofia Hereditaria de Albright, otras alteraciones endocrinas como resistencia a TSH y obesidad precoz, osificaciones heterotópicas, retraso mental…), puesto que pueden no estar presentes inicialmente y pueden variar con el tiempo. Existe un consenso internacional de 2018 para el manejo diagnóstico-terapéutico del pseudohipoparatiroidismo y trastornos relacionados.

SP2/d2d3-220 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
DEFORMIDADES ÓSEAS EN PACIENTE DE RAZA NEGRA

Rubio, P.[(1)], Andrés, L.[(1)], Arlabán, L.[(1)], García, T.[(1)], Vara, M.[(1)], Ferrer, M.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción
En la actualidad, el raquitismo en países desarrollados parece una enfermedad prácticamente erradicada; sin embargo, en los últimos años, existe un incremento de su incidencia sobre todo en población inmigrante de piel oscura. La causa más frecuente sigue siendo el déficit de vitamina D.

Descripción del caso
Niña de 2 años 10 meses de raza negra nacida en España que acude a urgencias derivada por su pediatra por deformidades óseas en extremidades. A la exploración, destacan ensanchamiento epifisario en región de muñecas y tobillos, rosario costal, arqueamiento de ambos fémures, genu varo leve en extremidades inferiores, presentando deambulación dificultosa, inestable, con flexión de tronco, que precisa ayuda materna para la marcha. En la anamnesis, destaca lactancia materna exclusiva hasta el año y medio de vida, con deficiente alimentación complementaria posterior, no administración de vitamina D durante el primer año de vida, tiempo de estancia prolongado en el interior del domicilio tanto de la paciente como de su familia, refieren cojera desde el inicio de deambulación y rechazo de la marcha por dolor. Ante el diagnóstico de sospecha, se realiza estudio analítico (Ca 8.4 mg/dl, P 2.3 mg/dl, FA 2948 U/L, PTH 972.9 pg/ml, 25OHvitD <10.8 ng/ml) y radiológico que confirma raquitismo carencial severo, con importante osteopenia y fractura diafisaria de ambos peronés -por lo que sigue control por traumatología-. Se inicia tratamiento con calcio, alfacalcidol y colecalciferol y modificación dietética, presentando en la actualidad clara mejoría clínica, radiológica y analítica. Durante el seguimiento, se realiza estudio analítico a la madre y hermano mayor que confirman igualmente niveles deficientes de vitamina D.

Conclusiones y recomendaciones
El papel del pediatra de atención primaria es fundamental en la prevención del raquitismo carencial, recomendando una adecuada exposición solar e ingesta de vitamina D, haciendo especial hincapié en población negra puesto que, tanto por su color de piel como por sus costumbres, son población de riesgo. Es importante realizar estudio a los familiares, fundamentalmente a madres lactantes, para evaluar la necesidad de suplementación.

SP2/d2d3-221 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO IA Y OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT

García-Rastrilla, R.[1], Rivero Martín, M.J.[1], Alcázar Villar, M.J.[1], Montes Bentura, D.[1], Hindo Jazrawi, D.[1].

[1] Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción
El pseudohipoparatiroidismo (PHP) engloba un grupo heterogéneo de trastornos poco frecuentes cuya base común es la resistencia a la paratohormona (PTH). Existen diversas formas clínicas que clásicamente se han clasificado en función de la presencia de resistencia a PTH, a otras hormonas o fenotipo de osteodistrofia de Albright (OHA). Sin embargo desde 2016 se ha propuesto una nueva clasificación, denominando estas entidades como "trastornos inactivantes de la señalización de PTH/PTHrP (iPPSD)", con criterios diagnósticos comunes para todos ellos a partir de lo cual el subtipo asignado dependerá del estudio molecular. Todas estas anomalías se deben a mutaciones del gen GNAS, localizado en el brazo largo del cromosoma 20 (región 20q13). Es un locus complejo con expresión dependiente de promotores y splicing alternativo, sometido a fenómeno de imprinting. El diagnóstico definitivo se basa en la secuenciación del gen GNAS (PHP-Ia), el análisis del estado de metilación (PHP-Ib) y la presencia de alteraciones en el número de copias de dicho locus. Con el desarrollo y avance de las técnicas de diagnóstico molecular se han descrito nuevas variantes asociadas a esta enfermedad, aunque aún existen muchas catalogadas como variantes de significado incierto, cuyo efecto en la salud no se conoce y no hay suficiente información como para saber si aumenta el riesgo de una persona de presentar la enfermedad.

Descripción del caso
Presentamos el caso de una paciente con PHP y fenotipo de OHA. Diagnosticada a los 3 meses de vida, en el contexto de una gastroenteritis aguda grave. Inicialmente solo presentaba elevación leve de PTH, con vitamina D límite, y valores iniciales tanto de calcio como de fósforo normales (ver evolución analítica en tabla 1). Se amplió estudio objetivando hipotiroidismo primario. Fenotípicamente obesidad (IMC +3.56DE), braquidactilia, facies redondeada y aspecto robusto, sin asociar en ese momento osificaciones ectópicas. En la secuenciación del gen GNAS se describe la presencia en heterocigosis de una variante de significado clínico incierto, de herencia autosómica dominante. La variante c.530+5_530+8del en el gen GNAS es una deleción localizada en la posición +5 del sitio donador de splicing, por lo que con alta probabilidad altera el procedimiento del mRNA y la función de la proteína. Se encuentra descrita en la base de datos HGMD (CD139766) como variante patogénica asociada a OHA. Los predictores bioinformáticos estiman un efecto patogénico sobre el splicing aproximadamente del 100%. Evolutivamente recibe tratamiento con calcio, calcitriol y levotiroxina. A los 24 meses de edad episodio de hipocalcemia grave (Ca: 4.6 g/dl, alargamiento de QT y debilidad de MMII) en el contexto de infección por gripe A y probable incumplimiento terapéutico. En la biblio-

grafía científica esta variante ha sido reportada en una paciente de 11 años, con pseudohipoparatiroidismo sin fenotipo OHA, sin información acerca del modo de transmisión y como única manifestación analítica elevación de PTH sin alteraciones iónicas. Nuestro caso presenta elevación de PTH, alteraciones iónicas y fenotipo OHA. Por tanto, describimos una nueva variante probablemente patogénica (hasta el momento actual catalogada de significado incierto) presente en el sitio donador de splicing c.530+5_530+8del que cursa con pseudohipoparatiroidismo y fenotipo OHA.

Conclusiones
La descripción de nuevas mutaciones permitirá la mejor caracterización de la enfermedad, y en última instancia una mejoría en el tratamiento y pronóstico de los pacientes. En estos pacientes es precisa una monitorización estricta ya que las alteraciones iónicas pueden llegar a ser graves.

Tabla 1. Evolución bioquímica

	3 meses	5 meses	6 meses	13 meses	22 meses
Calcio (mg/dL)	10.4	10.1	10.0	9.6	7.4
Fosfato (mg/dL)	4.3	6.6	6.8	5.8	8.6
PTH (pg/mL)	91	134	220	426	519
25-OH vitamina D (ng/mL)	23.4	91	77.2	63.1	40.9

SP2/d2d3-222 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR TIPO 1 CON HIPERPARATIROIDISMO NEONATAL BENIGNO POR MUTACIÓN DEL GEN CASR

Navarro Rodríguez-Villanueva, Á.[1], Ruiz Del Olmo Izuzquiza, J.I.[1], Hernández Tejedor, C.[1], De Arriba Muñoz, A.[1], Vara Callau, M.[1], Labarta Aizpún, J.I.[1].

[1] Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción
La hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipo 1 es un trastorno genético por mutación en el gen CASR, que puede cursar con hiperparatiroidismo neonatal severo, presentando posteriormente hipercalcemia moderada durante toda la vida, normo o hipocalciuria y ausencia de inhibición de la secreción de hormona paratiroidea. Clínicamente suelen estar asintomáticos en la edad adulta. Se presenta un caso con una mutación poco frecuente en la bibliografía.

Descripción del Caso
Recién nacida mujer que en paritorio presenta deformidad de brazo derecho y pierna izquierda, objetivándose en radiografía fractura de diáfisis de húmero y fémur. Primer hijo de padres no consanguíneos, sordomudos. Tío paterno, hipoacusia idiopática desde los 6 años, dentinogénesis imperfecta y fracturas por traumatismos de bajo impacto. Ante estos hallazgos se realiza serie ósea, con importante actividad ósea de resorción y refuerzo perióstico de fémur, metáfisis displásicas y hueso translúcido con corticales muy finas. En analítica sanguínea destaca hipercalcemia, hiperfosforemia, hipermagnesemia y niveles elevados de fosfatasa alcalina y parathormona intacta (PTHi). En orina, normocalciuria con filtrado glomerular normal. Ante estos hallazgos se plantea el diagnóstico diferencial entre osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo neonatal primario y tubulopatía. Ante cuadro de Hiperparatiroidismo Neonatal que, salvo las fracturas, no presenta síntomas, se decide actitud expectante y ampliar estudio. Se realiza estudio a los progenitores, hallándose analítica materna anodina, mientras que la paterna reflejó hipercalcemia, hiperfosforemia e hipermagnesemia con PTHi en rango normal y calciuria disminuida. Se plantea en el diagnóstico diferencial una tubulopatía relacionada con el receptor sensor del calcio, por lo que se solicita estudio genético, mostrando mutación en heterocigosis en el exón 4 del gen CASR (p.Arg185Gln;c.554G>A), que se relaciona con pérdida de función, también presente en el padre. Durante los controles clínico-analíticos posteriores ha mantenido hipercalcemia constante, magnesio en niveles ligeramente superiores a la normalidad, PTHi y 25-OH-D3 normales, y normo o hipocalciuria, siendo compatible con hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Actualmente la paciente tiene 17 años, presentando correcto desarrollo pondoestatural y una densitometría ósea anodina. Está asintomática a pesar de la hipercalcemia moderada mantenida.

Conclusiones
En esta entidad, el tipo de mutación existente en el gen CASR es la que marca la intensidad de la hipercalcemia, la gravedad de la clínica y, por tanto, el pronóstico de los pacientes afectos, siendo así necesario el diagnóstico genético para poder evitar la administración de tratamientos innecesarios. Se recalca la importancia del enfoque multidisciplinar para la correcta orientación diagnóstica inicial.

SP2/d2d3-223 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HIPERCALCEMIA NEONATAL GRAVE SECUNDARIA A NECROSIS DE LA GRASA INTRAABDOMINAL TRATADA CON PAMIDRONATO

Agudo Montore, P.[1], Jiménez Moreno, M.[1], Sánchez Ruíz, D.[1], Rosso, M.[1], García García, E.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción
La hipocalcemia neonatal puede deberse a causas múltiples, siendo la más frecuente la iatrogénica. En las mediadas por el exceso de parathormona, ésta estará elevada o inapropiadamente normal en plasma. En las mediadas por exceso de calcitriol, la parathormona estará totalmente inhibida. La ex-

presividad clínica está determinada por los niveles de calcemia y por su velocidad de instauración, e incluye principalmente manifestaciones digestivas, renales, neuromusculares y cardiovasculares.

Descripción del caso
Antecedentes maternos-obstétricos: Recién nacida prematura de 36+4 semanas de gestación. Madre diabética tipo I con mal control, HTA e hipertiroidismo gestacional. Peso al nacimiento 4.628 gr. Antecedentes personales Distrés respiratorio y asfixia perinatal leve. Miocardiopatía hipertrófica en tratamiento betabloqueante desde el día 3 de vida. En la ecografía abdominal de la primera semana de vida, destaca hipertrofia de la grasa perirrenal y properitoneal. Enfermedad actual Durante la segunda y tercera semana de vida, presenta dificultad en la alimentación. En el control analítico del día 20, coincidiendo con empeoramiento de los síntomas digestivos, se obtiene una cifra de calcio total de 15,3 mg/dl que se trata inicialmente con hiperhidratación, furosemida y corticoides. Exámenes complementarios Calcio 13,1 mg/dl (elevado), fósforo 5,5 mg/dl (elevado), magnesio 2.1 mg/dl (normal), PTH 2 pg/ml (disminuida), 25-OH-vitamina D 70 nmol/l (normal), 1,25OH-vitamina D (calcitriol) >480 pmol/l (elevada), FA 196 U/l (normal), índice calcio-creatinina en orina normal. Función hepática, renal, tiroidea y proteinograma normal. Evolución Con estos resultados, en nuestro diagnóstico diferencial la principal sospecha es de necrosis grasa (sin placas cutáneas). Se consiguen controlar los niveles de calcio, pero a la semana vuelve a ascender a 16,7 mg/dl en sangre por lo que se reinicia el tratamiento anteriormente descrito más perfusión de pamidronato a 0.5 mg/kg/dosis en 6 horas; siendo este muy efectivo. En ecografías de control se observa nefrocalcinosis medular bilateral y una pequeña tumoración calcificada en aurícula derecha. En la evolución es necesario una segunda dosis de pamidronato, tras la cual el calcio ya no asciende de manera significativa, normalizándose también los niveles de PTH y calcitriol. En la revisión al mes del alta, los hallazgos ecográficos han desaparecido.

Conclusiones
Aunque la necrosis grasa subcutánea está bien reconocida como causa de hipercalcemia, presentamos un caso de hipercalcemia neonatal secundaria a necrosis grasa intraabdominal, entidad poco documentada en la literatura. Exponemos a su vez, el uso del pamidronato como terapia segura y efectiva en el manejo de la hipercalcemia refractaria a tratamiento de primera y segunda línea en el periodo neonatal.

SP2/d2d3-224 *paratiroides - metabolismo óseo*
HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA BENIGNA DE LA INFANCIA: UN HALLAZGO CASUAL

Molina Suárez, R.[1], Gómez Díaz, D.[1].

[1] Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción
En ocasiones podemos encontrar elevación marcada de la fosfatasa alcalina (FA) en niños sin existencia de patología ósea o hepática. Suele ser transitoria, sin ocasionar secuelas. Es una alteración analítica frecuente, que puede ocasionar ansiedad familiar.

Descripción del Caso
Se presentan dos casos en los que se encontró de forma casual elevación de la fosfatasa alcalina sin otras alteraciones analíticas, corrigiéndose tras 3-6 meses. Caso 1: Lactante mujer de 7 meses que presenta elevación marcada de fosfatasa alcalina (5452 U/L) en estudio por leve estancamiento del peso que recupera posteriormente, con velocidad de crecimiento normal. Asintomática. En los últimos dos meses había sufrido varias infecciones respiratorias y gastroenteritis aguda coincidente con la extracción de la analítica. Antecedentes personales: Recién nacido a término, peso adecuado a la edad gestacional (P10-20). Gestación por fecundación in vitro sin incidencias perinatales. Sin otros antecedentes. Sin antecedentes familiares de interés, ni alteración analítica de fosfatasa alcalina. Analítica sanguínea: destaca linfomonocitosis y FA 5452 U/L. Calcio, fósforo, vitamina D, transaminasas, GGT, bilirrubina y paratohormona normales. Función renal normal con cociente calcio/creatinina normal, reabsorción tubular de fósforo normal. Durante el seguimiento, permanece asintomática y con adecuada ganancia ponderoestuatural. Se repite el control analítico a los 6 meses presentando ya niveles de fosfatasa alcalina normales sin otras alteraciones. Caso 2: Varón de 19 meses de edad con elevación marcada de fosfatasa alcalina (6137 U/L) en analítica solicitada por estudio de retraso psicomotor, coincidente con cuadro catarral. Sin otra sintomatología asociada. Antecedentes personales: En seguimiento por Neurología Pediátrica por microcefalia y retraso psicomotor. Sin otros antecedentes de interés. Sin antecedentes familiares a destacar. Analítica sanguínea: leve monocitosis y fosfatasa alcalina 6137 U/L, función renal, transaminasas e iones normales. En control analítico tras 3 meses se objetiva normalización de los niveles de fosfatasa alcalina, sin otras alteraciones.

Conclusiones / Recomendaciones
La hiperfosfatasemia benigna de la infancia se define como elevación de la fosfatasa alcalina sérica hasta 6 veces mayor al límite superior para la

edad, sin alteración de otros parámetros analíticos ni patología ósea o hepática. Se debe explicar el carácter autolimitado a los familiares para no generar mayor ansiedad. Suelen normalizarse los niveles tras 3-6 meses. Se ha descrito en muchos casos coincidente con cuadros víricos respiratorios y gastrointestinales.

SP2/d2d3-225 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HIPOCALCEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

Aguilar Gómez-Cárdenas, F.J.[1].

[1] Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción
El hipoparatiroidismo neonatal (HPN) consiste en la falta de síntesis o secreción de PTH. El curso habitual del HPN suele ser transitorio. Sin embargo, la hipocalcemia autosómica dominante (HAD) es una causa de HPN permanente de origen genético. Se distinguen dos tipos. La HAD tipo 1 está causada por mutaciones activadoras de los receptores sensores de calcio iónico extracelular (CASR), situados fundamentalmente en la glándula paratiroides y en el túbulo renal, originando niveles bajos o indetectables de PTH, hipocalcemia, hipercalciuria, hiperfosforemia, hipomagenesemia y, en algunos casos, hipopotasemia con o sin alcalosis metabólica, recibiendo el nombre de síndrome de Bartter tipo V. La HAD tipo 2, con espectro clínico similar, se produce por mutaciones en la subunidad alfa de la proteína G relacionada con la cascada de señalización del CASR.

Descripción del caso
Se presenta el caso de un neonato de 22 días de vida, sin antecedentes de interés, excepto irritabilidad frecuente, que ingresa en neonatología tras crisis convulsiva afebril. Al ingreso destaca la irritabilidad, marcada hipertonía y posterior crisis de tetania, junto a control analítico en el que se observa calcemia de 6,4 mg/dL y calcio iónico de 0,69 mmol/L, por lo que se administra bolo intravenoso de gluconato cálcico, seguido de perfusión continua. Durante su ingreso, se realizan exploraciones complementarias neurológicas: EEG convencional, ecografía, TAC y RM normales; cardiológicas: ECG y ecocardiografía normales; renales: ecografía normal; y analíticas de sangre (PTH 1,9 pg/mL, calcio sérico 7,3 mg/dL, fósforo sérico 7,1 mg/dL) y orina (índice calcio/creatinina 1,69 mg/g, fosfato urinario indetectable), constatándose en varios controles hipocalcemia asociada a hipoparatiroidismo, por lo que se solicita estudio genético de HPN no sindrómico. Durante su ingreso (hasta los dos meses de vida), destaca la necesidad de aportes elevados de calcio intravenoso, alcanzando 3,5 mEq/Kg/día junto con vitamina D3 hasta 1000 UI/día. En este tiempo, presenta nuevo episodio de crisis de tetania precedido de mayor irritabilidad durante la sustitución del calcio intravenoso por el carbonato cálcico oral. En un segundo intento, se consigue la retirada del tratamiento intravenoso por dosis altas de carbonato cálcico (3,8 mEq/kg/día ó 155mg/Kg/día de calcio elemental), calcitriol (0,08 mcg/Kg/día), pidolato magnésico (1,2 mEq/Kg/día) e hidroclorotiazida a dosis estándar, pudiendo ser dado de alta. En revisiones posteriores, se obtiene resultado genético, detectándose dos mutaciones de significado incierto, ambas en heterocigosis, en el gen CASR, la primera de herencia paterna (asintomático) y la segunda de novo. Hasta el momento (12 meses), ha precisado dos nuevos ingresos por hipocalcemia en relación con pérdida de la tolerancia oral, necesitando reinstaurar calcio intravenoso en uno de ellos. Durante el segundo ingreso, se constató potasio sérico de 1,8 mmol/L junto con alcalosis metabólica, precisando potasio intravenoso inicialmente, seguido de la introducción espironolactona al tratamiento. A pesar de dichos ingresos, la dosis de carbonato cálcico se ha ido disminuyendo en las sucesivas revisiones, recibiendo en la actualidad: calcio elemental a 80 mg/Kg/día, calcitriol a 0,075 mcg/Kg/día, hidroclorotiazida y espironolactona, ambos a 1mg/Kg/día.

Conclusiones
Presentamos un caso de HAD tipo 1 con dos mutaciones genéticas de significado incierto en el gen CASR, no detectadas hasta el momento. Destacan las dosis elevadas de calcio elemental y calcitriol que precisa, sin haber desarrollado hasta el momento complicaciones secundarias relacionadas con dicho tratamiento.

SP2/d2d3-226 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HIPOFOSFATASIA SEVERA DEL LACTANTE. DESCRIPCION DEL CASO Y SU EVOLUCION CON TRATAMIENTO SUSTITUTIVO (ASFOTASA-ALFA)

Marbán Calzón, M.[1], González Jimeno, A.[1], Belmonte Pintre, Z.[1], Jiménez-Castellanos Holgado, L.[1], Resa Serrano, E.[1], García Carreras, J.[1].

[1] Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción
La hipofosfatasia (HPP) en una forma rara de raquitismo genético, autosómico dominante o recesivo, producido por deficiencia de fosfatasa alcalina no específica de tejido (FANET) secundaria a mutaciones en gen ALPL. Su espectro clínico es muy amplio, desde formas perinatales hasta exclusivamente dentales (odontohipofosfatasia) pasando por formas de inicio en la lactancia, infancia o edad adulta. Las formas de inicio precoz, de herencia recesiva, son las mas graves, con tasas de mor-

talidad muy elevadas. Desde hace unos años disponemos de un tratamiento enzimático sustitutivo, Asfotasa-alfa (Strensiq®), autorizada para el tratamiento a largo plazo en pacientes con HPP de inicio pediátrico, Presentamos un caso de hipofosfatasia severa del lactante y su evolución tras 15 meses de tratamiento con Asfotasa-alfa

Descripción del Caso / Evolución
Mujer remitida a los 3 meses por fallo de medro y deformidad progresiva de muñeca izquierda de inicio postnatal. Hija única de padres jóvenes, sanos, rumanos, no consanguíneos. No antecedentes familiares de interés. Embarazo normoevolutivo. Parto eutócico, a término, con antropometría normal al nacer: Peso en p61, longitud en p49 y PC en p11. Periodo neonatal sin incidencias con exploración física normal. Lactancia materna exclusiva 2,5 meses. Retraso motor: ausencia de control cefálico. Recibía suplementos de vitamina D. No ha tenido convulsiones ni problemas respiratorios. Exploración física: Peso en p7, Longitud en p20 y PC en p13. No rasgos dismórficos faciales. Acortamiento extremidades, fontanelas anterior muy amplia y posterior abierta con craneotabes extensa, ensanchamiento de muñecas y tobillos, desviación cubital de mano izquierda, tórax estrecho e hipotonía axial importante. No compromiso respiratorio ni otros hallazgos. Analíticamente destaca hipercalcemia (11,9-12,7 mg/dl), hiperfosforemia (6,4-6,6 mg/dl) con PTH suprimida (1,2-1,5 pg/ml), niveles bajos de fosfatasa alcalina (50-49-45 UI/l), cifras normales de vitamina D e hipercalciuria. Radiológicamente presenta signos de hipomineralización severa de todo el esqueleto con importante afectación de cráneo, escápulas, pelvis y, en huesos largos, ensanchamiento metafisario en copa, rarefacción y lengüetas radiolucentes hacia diáfisis y epífisis irregulares. Las costillas son estrechas. No se visualizan fracturas. Con la sospecha diagnóstica de hipofosfatasia se solicita estudio genético mediante secuenciación del gen ALPL confirmándose dos mutaciones en heterozigosis compuesta, una en el exón 6, patogénica y heredada de la madre y otra en el exón 11, probablemente patogénica y heredada del padre. Se demuestran valores elevados de precursores (Piridoxal 5´Fosfato (forma activa de vitamina B6) en sangre y Fosfoetanolamina en orina). El resto del estudio fue normal (ecografías cardiaca y abdominal, RMN cerebral y medular, valoración oftalmológica y audición) A los 5 meses de edad iniciamos tratamiento sustitutivo con Astofasa-alfa a las dosis habituales de 2 mg/Kg 3 veces en semana vía subcutánea. La evolución de la paciente ha sido muy favorable con normalización analítica rápida y mejoría radiológica progresiva. Las deformidades óseas han disminuido y evolutivamente ha hecho una cifosis lumbar que ha mejorado con corsé y una craneoestenosis sagital y coronal secundaria sin compromiso neurológico por el momento. El desarrollo psicomotor es normal con marcha autónoma a los 17 meses.

Conclusiones / Recomendaciones
La signosintomatología de la HPP es similar a otras formas de raquitismo. Las alteraciones analíticas, con descenso de ALP y aumento de precursores, son características. La mortalidad en las formas precoces es muy elevada, por complicaciones respiratorias o convulsiones secundarias a deficiencia de vitamina B6 a nivel cerebral. Los pacientes que sobreviven desarrollan grados importantes de discapacidad. La Asfotasa-alfa, una fosfatasa alcalina recombinante con alta afinidad por tejido óseo, es el único medicamento autorizado para la HPP de inicio pediátrico. Nuestra paciente, tras 15 meses de tratamiento, está evolucionando favorablemente. La craneoestenosis secundaria está descrita en todas las formas de raquitismo. Se puden añadir tablas

SP2/d2d3-227 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HIPOPARATIROIDISMO SECUNDARIO A SÍNDROME DE BARAKAT

Martínez Antequera, C.E.[(1)], Álvarez Mora, M.I.[(1)], Garzón Lorenzo, L.[(1)], Lezana Rosales, J.M.[(1)], Martínez López, M.D.[(1)], De Vergas Gutiérrez, J.J.[(1)].

[(1)] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción
En la infancia, la presencia de hipocalcemia persistente secundaria a hipoparatiroidismo es fundamentalmente debida a causas genéticas. Una de ellas es el síndrome de Barakat o síndrome HDR (OMIM # 146255),, caracterizado clásicamente por la tríada hipoparatirodisimo (H), sordera neurosensorial (deafness-D) y enfermedad renal (R). Este desorden genético se debe a mutaciones localizadas en el gen GATA3, de transmisión autosómica dominante, las cuales han puesto de manifiesto una expresividad clínica muy heterogénea, si bien en más del 90% de los pacientes está presente el hipoparatiroidismo.

Descripción del caso
Se presenta el caso de una lactante de 13 meses de vida remitida a las consultas de Endocrinología Pediátrica por el hallazgo en estudio genético, realizado por hipoacusia severa bilateral, de una mutación en heterocigosis en el gen GATA3 (c242C>G NM_001002295.1), no descrita previamente en las bases de datos, asociada al síndrome de Barakat. Se trata de una variante que produce una alteración del procesamiento del ARN mensajero, habiéndose clasificado alteraciones similares como patogénicas. En el estudio de portadores no se detecta dicha variante en los progenitores, lo que se interpreta como una mutación *de novo*. Como antecedentes, es una recién nacida prematura de 35

SG, procedente de un embarazo gemelar bicorial-biamniótico. Precisó ingreso en el período neonatal por dificultad respiratoria secundaria a atresia de coanas bilateral, siendo intervenida a los 16 días de vida. En el momento en el que es remitida a Endocrinología la paciente se encuentra asintomática, aportando estudios de imagen (ecografía renal y cardíaca) realizada en período neonatal sin alteraciones. Se realiza analítica de control en la que presenta: Calcio 8,2 mg/dl, Fósforo 6,7 mg/dl, PTH 10,2 pg/ml, Vitamina D 25,5 ng/ml, Magnesio 2,2 mg/dl. En este momento, ante de niveles de calcio por debajo del límite normal para la edad se inicia tratamiento con carbonato cálcico a dosis de 25 mg/kg/día así como de alfa-calcidiol a 0,05 mcg/kg/día. En controles realizados posteriormente, continúa presentando niveles bajos de calcio sérico (Calcio 8,3 mg/dl) con un cociente calcio/creatinina en orina normal para la edad (calcio/creatinina 0,2), por lo que se incrementan progresivamente aportes. La valoración nefrológica (ecografía y función renal) no muestra alteraciones en el momento actual.

Recomendaciones

El síndrome de Barakat es una causa infrecuente de hipoparatiroidismo en la infancia, que hay que tener presente en aquellos pacientes con otras malformaciones asociadas (especialmente hipoacusia y afectación renal). En el caso de nuestra paciente la mutación encontrada no había sido descrita previamente, tratándose de una mutación de novo responsable del síndrome descrito. El síndrome de Barakat presenta un amplía variabilidad clínica, estando presente la tríada clásica en un 65% de los pacientes. La mayoría de ellos presentan hiperparatiroidismo y sordera (en más del 90% de los casos), siendo la manifestación renal de múltiple etiología (proteinuria, tubulopatía, displasia, entre otros) y describiéndose en menor medida respecto a las anteriores. En un pequeño porcentaje pueden observarse variantes causantes de síntomas a nivel renal o auditivo, si bien en las series la presencia de hipoparatiroidismo siempre se acompaña de manifestaciones en otras áreas.

SP2/d2d3-228 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO, UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE

Ríos, P.[1], García, F.[1], De La Vega, F.[1], Muñoz, C.[1], Casimiro, D.[1], Arias, B.[1].

[1] Hospital de la Zarzuela, Madrid.

Introducción

El hipoparatiroidismo (hPT) se define como la falta de secreción de PTH, mientras que la falta de acción periférica de esta hormona recibe el nombre de pseudohipoparatiroidismo (PHP). En ambas situaciones se produce hipocalcemia e hiperfosforemia, con disminución del nivel de PTH en el caso de hPT, y aumento del mismo en el PHP. La prevalencia exacta es desconocida, aunque se estima entre 0,33-0,79 por cada 100.000 habitantes, con prevalencia en el sexo femenino. El fenotipo característico es la osteodistrofia hereditaria de Albrigt (OHA), no siempre presente en todos los tipos de PHP. El diagnóstico de sospecha puede ser clínico (por síntomas compatibles con hipocalcemia junto con fenotipo OHA), pudiendo pasar desapercibido en muchos casos. El diagnóstico de confirmación se realiza al identificar mutaciones en el gen GNAS. El defecto molecular se sitúa en la proteína G, acoplada al receptor de la PTH (PHP tipo I) donde se estimula la síntesis de la adenilciclasa y la síntesis de AMPc como segundo mensajero, o en su vía de señalización intracelular (PHP tipo II).

Descripción del Caso / Evolución

Niño de 2 años que inició seguimiento en consultas de Endocrinología Infantil por hipotiroidismo diagnosticado en control analítico que se realizó por astenia y ganancia ponderal (TSH máxima 10,16 mcrU/ml). Se inició tratamiento con levotiroxina, y se completó estudio con anticuerpos antitiroideos (negativos) y ecografía tiroidea (sin alteraciones). No presentaba antecedentes personales de interés, y, como antecedentes familiares, destaca hipotiroidismo no autoinmune en la madre del paciente, en tratamiento con levotiroxina. A los 8 años y medio, en una analítica de control del hipotiroidismo, presenta hipocalcemia (calcio 8,24 mg/dl), con hiperfosforemia (fósforo 7,7 mg/dl) y aumento de PTH (479 pg/ml). En la exploración física presenta un fenotipo normal, con testes de 2 cc de Prader, en bolsa. Pene de tamaño normal. No presenta obesidad central, ni braquidactilia. Peso: 38,6 (p83, 0,97 DE), Talla: 141,5 (p93, 1,49 DE), IMC 19,28 (p68, 0,49 DE). Ante estos hallazgos analíticos se diagnostica de pseudohipoparatiroidismo, iniciándose tratamiento con calcio oral. Se completó estudio con análisis genético, objetivándose una mutación en el exón NESPas, Xlas Y A/B del gen GNAS, consistente en pérdida de metilación. Se realizó estudio genético en ambos progenitores, resultando negativo, por lo que se diagnosticó de pseudohipoparatiroidismo esporádico por mutación *de novo*. Actualmente se encuentra en tratamiento con calcio oral y levotiroxina; tras iniciar tratamiento se realizan controles analíticos seriados, con calcio 9,7 mg/dl, fósforo 6,5 mg/dl y PTH de 200 pg/ml, con TSH y T4 libre, al igual que el resto de ejes hormonales, normales. Presenta niveles de fosfatasa alcalina y vitamina D en rangos de normalidad y calciuria en orina de 24 horas negativa (< 4 mg/kg/día).

Conclusiones / Recomendaciones

Presentamos el caso clínico de un PHP por mutación de novo consistente en pérdida de metilación en el gen GNAS, compatible con un PHP tipo Ib.

En el PHP tipo Ib, la resistencia a la acción de la PTH es exclusivamente renal. Puede ser familiar (por alteración en el patrón de metilación del gen GNAS, heredado por vía materna) o esporádico. En cuanto a las características clínicas, presentan hipocalcemia, sin las anomalías fenotípicas típicas de la OHA. Cuando nos enfrentamos al diagnóstico de un PHP, es fundamental tener en cuenta que, al deberse a mutaciones en el gen GNAS, que codifica para una proteína G, pueden existir resistencia a otras hormonas acopladas a proteínas G (TSH, T4 libre, IGF-1, BP3, FSH, LH), por lo que es necesario evaluar el resto de ejes hormonales.

SP2/d2d3-229 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
SÍNDROME OSTEOPOROSIS-PSEUDOGLIOMA POR NUEVA MUTACIÓN EN GEN LPR5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Lendoiro Fuentes, M.[1], Cabanas Rodríguez, P.[1], Castro-Feijoo, L.[1], Loidi, L.[2], Gómez, C.[3], Casas Pérez, M.[4], Barreiro Conde, J.[1].

[1] Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [2] Unidad de Medicina Molecular. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica., Santiago de Compostela. [3] Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. [4] Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Introducción
El Síndrome Osteoporosis-Pseudoglioma, es una enfermedad rara (prevalencia de 1/ 20 000 000 individuos) de herencia autosómica recesiva, secundaria a una pérdida de función del gen LPR5 (11 q13.2), que codificia la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad. El fenotipo clásico incluye alteraciones óseas, con fragilidad y fracturas frecuentes; y alteraciones oculares como retinopatía, microcórnea y cataratas.

Descripción
Varón de 13 años de origen Búlgaro, derivado por sospecha de displasia ósea. Nacido a las 36 semanas, tras embarazo gemelar controlado, con longitud al nacimiento de 46 cm (p38 -0,33 DE) y peso de 2450 g (p50 -0,02 DE). A seguimiento en Neuropediatría con cuadro de discapacidad intelectual, epilepsia, hidrosiringomielia, hipoplasia de arteria cerebral anterior izquierda, microcórnea (ptisis bulbar ocular), cataratas y coriorretinitis. Asocia dificultades progresivas para la deambulación, mal descanso nocturno y retraso ponderoestatural. Presenta antecedentes de fracturas de huesos largos. No recibe tratamientos. No antecedentes familiares conocidos de patología similar. En la exploración física, destaca microcefalia y microoftalmia (sin apertura ocular), talla baja disarmónica, tronco corto y ancho, encurvamiento de huesos largos, escasa masa muscular, cifoescoliosis marcada, pies cavos y pectus carinatum. Dificultades para la deambulación, utiliza silla de ruedas. Auxología (13 años 6 meses): talla 137 cm (SDS -3,04), peso 37,8 kg (SDS -1,46), e IMC 20,14 kg/m2 (SDS 0,15). Tanner II (P2,G2, Testes 4 ml). La serie ósea muestra disminución marcada de los cuerpos vertebrales lumbares y dorsales en relación con platiespondilia, así como huesos tubulares gráciles, especialmente en peroné; coxa valga. En la densitometría se observa una densidad mineral ósea muy disminuída. A nivel analítico, no presenta alteraciones ni en el hemograma ni en bioquímica (con PTH 19.0 pg/mL, 25 OH Vitamina D 23 ng/mL, Calcio 10.4 mg/dL, Fosfato inorgánico 5.3 mg/dL). Se realiza estudio genético donde se detecta en el gen LRP5 la variante patogénica NM_002335.2(LRP5):c.2409_2503+77del p.(Gly804Serfs*34) Chr11(GRCh37):g.68178994_68179165del en homocigosis. Esta variante que se describe por primera vez, consiste en una deleción de 171 nt en LRP5 que incluye parte del exón 11 y del intrón 11. En consecuencia se altera la pauta de lectura y aparece un codón de parada prematuro. Confirma el diagnóstico de síndrome de osteoporosis con pseudoglioma autosómico recesivo (OMIM 259770, ORPHA 2788). Con la sospecha clínica del síndrome osteoporosis- pseudoglioma, se inicia ciclo de bifosfonatos, adminstrando Zolendronato intravenoso. Se realiza un control clínico y analítico posterior, mejorando la clínica y la sintomatología, con disminución general del dolor, así como mejor descanso nocturno. Se mantiene en la actualidad tratamiento con vitamina D y Calcio oral.

Conclusiones
El síndrome de osteoporosis pseudoglioma debe sospecharse ante un paciente que presenta alteraciones oculares, del desarrollo y fragilidad ósea u osteopenia. El uso de bifosfonatos, puede mejorar la calidad de vida en estos pacientes. Se describe una nueva mutación en el gen LPR5 responsable de este síndrome de osteoporosis-pseudoglioma.

SP2/d2d3-230 *Suprarrenales*
ACELERACIÓN DE LA EDAD ÓSEA SIN DATOS DE HIPERANDROGENISMO. ¿QUÉ HAY QUE INVESTIGAR?

Álvarez Triano, M.[1], Jiménez Crespo, B.[1], Jiménez Fernández, E.[2], Gómez Pérez, S.[2], Torres Rico, M.[2], Mier, M.[2].

[1] H. Juan Ramón Jiménez , Huelva. [2] Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Introducción
La edad ósea es una prueba usada con frecuencia para la valoración del crecimiento y el desarrollo pu-

beral. El avance óseo depende principalmente de la actuación de los estrógenos sobre la placa de crecimiento y el exceso de andrógenos es la causa más habitual de adelanto óseo por aromatización periférica. Al igual que en otras entidades recesivas, en la hiperplasia suprarrenal no clásica, el elevado número de portadores en la población general hace que se deba recurrir a los datos en familiares para disponer de "verdaderos" portadores y no portadores. El tratamiento en estos casos de portador oligosintomático es controvertido. En general si no existe afectación del crecimiento no se iniciará tratamiento aunque se debe hacer seguimiento clínico estrecho. Las indicaciones para iniciar tratamiento en un paciente con forma no clásica incluyen: síntomas importantes de hiperandrogenismo con una repercusión negativa sobre el crecimiento, maduración ósea o la función gonadal.

Objetivo
Ante un avance excesivo de la edad ósea hay que hacer despistaje de niveles de andrógenos aunque no tenga manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo ya que el avance óseo puede ser previo, concomitante o posterior a la clínica.

Caso clínico
Niña de 6 años que acude a consulta porque desde los 5.5 años presenta dolor mamario e inicio de telarquia, sin pubarquia, axilarquia ni otros datos de hiperandrogenismo. A la exploración presenta exclusivamente inicio de botón mamario bilateral y una talla en percentiles muy superiores a los que le corresponderían por su talla diana. Como pruebas complementarias se realizó una edad ósea donde se objetivaba un adelanto óseo de 3 años respecto a su edad cronológica, una eco abdominal con tamaño de útero y ovarios prepúberes así como un test de estimulación con GnRh que no resultó patológico. La RMN de cráneo fue normal. Durante su seguimiento se aprecia VC acelerada (8cms/año) con marcado avance de la edad ósea. Se amplia entonces a pesar de no presentar síntomas de actividad androgénica perfil hormonal con valores de 17-OHP y androstendiona elevados. Ante el posible origen suprarrenal de la edad ósea, se solicita estudio genético de deficit de 21hidroxilasa donde se pone de manifiesto 2 mutaciones en heterocigosis por lo que se decide inicio de tratamiento con hidrocortisona con normalización posterior del perfil androgénico y estabilización tanto de VC como edad ósea.

Conclusiones
La evaluación de la talla alta comienza con la historia clínica y el examen físico detallado. Para evaluar los diagnósticos diferenciales son importantes: la edad del paciente, el estado puberal, y el momento de aceleración del crecimiento. Siempre se debe incluir un perfil hormonal y una edad ósea, añadiendo pruebas complementarias según sospecha clínica. El despistaje con 17OHP es necesario ante la presencia de aceleración ósea, aunque no existan otros datos de hiperandrogenismo. La hidrocortisona es el fármaco de elección en niños. Hay que individualizar la dosis necesaria para cada paciente. El objetivo es tratar con la mínima dosis eficaz que permita un equilibrio entre el crecimiento y desarrollo puberal normal, con una supresión adecuada de andrógenos suprarrenales. La variable clínica más importante es mantener una adecuada velocidad de crecimiento. Entre los parámetros bioquímicos, la 17OHP, androstendiona y testosterona son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoideo en pacientes prepuberales.

SP2/d2d3-231 *Suprarrenales*
CUSHING IATROGÉNICO TRAS INFILTRACIÓN LOCAL CON ACETATO DE TRIAMCINOLONA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Naranjo Gonzalez, C.[1], Bertholt Zuber, M.L.[1], Palmou Fontana, N.[1], Gutierrez Buendia, D.[1], Perez Gomez, L.[1], Freijo Martin, M.C.[1].

[1] Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción
Nuestro objetivo es describir dos casos de síndrome cushing secundarios a infiltración local con acetato de triamcinolona presentados en nuestro Hospital durante el año 2019.

Caso 1
Niña de 6 años de edad remitida por su pediatra a urgencias por cuadro de astenia, polifagia, aumento de peso (4kg en 30días) y edematización progresiva de cara y abdomen, de un mes de evolución. Asocia TA elevada (129/92mmHg) y cefalea frontal (sin datos de alarma). No otra sintomatología. Como único antecedente de interés: infiltración en ganglión de tobillo con Triamcinolona acetónido depot (equipotencia x4: supone 16mg/m2) una semana antes de iniciar sintomatología. No otros antecedentes personales ni familiares relevantes. Pruebas complementarias ambulatorias dentro de normalidad. Orina: elemental, sedimento y creatinina y albúmina normales. Analítica sanguínea: Hemograma leucocitosis (neutrofilia) y reticulocitosis leve, bioquímica hipercolesterolemia 232mg/dl (HDL 104mg/dl), TSH normal, resto normal. IgA, Anticuerpos Anti-Transglutaminasa, IgE, alérgenos alimentarios normal. Exploración en urgencias: Edad 6.59 años, talla 122.3cm (0.5SDS), peso 27.2kg (0.76SDS), P/T 107.97%, IMC 18.19 (0.46SDS). TAS 121mmHg (p97)/TAD 81mmHg (p89). FC 119lpm, SATO2 99%. Estado general, respiratorio y circulatorio estable. Fenotipo cushing, prepuberal. Pruebas complementarias: Ecografía abdomen-

cuello-tórax sin hallazgos patológicos. Analítica sanguínea: Glucosa 103mg/dl, Sodio 140mEq/l, Potasio 4.2mEq/l, ACTH y cortisol suprimidos (ACTH <5pg/ml, cortisol 8:00h am <1µg/dl), TSH 3.60mU/l, resto normal. Ante sospecha de Síndrome Cushing exógeno secundario a infiltración local con corticoide en ganglión se remite a consulta endocrinología infantil. Se informa a la familia del riesgo de presentar una insuficiencia adrenal. Se amplía estudio con pruebas de imagen normales (RMN cerebral-tórax-abdomen normal, gammagrafía ósea normal, PET corporal total con F18-FDG PET/TC normal) y test ACTH con respuesta suprimida. En controles mensuales persisten ACTH y cortisol suprimidos hasta cinco meses después de la infiltración que inicia recuperación analítica de eje suprarrenal. Clínicamente persiste fenotipo. Continua en seguimiento.

Caso 2

Niña de 7 años de edad sin antecedentes personales de interés y antecedente familiar de padre con psoriasis sin afectación articular. Consulta en julio 2019 a traumatología por gonalgia derecha con impotencia funcional tras traumatismo. En ecografía y RMN se visualiza hipertrofia sinovial, con mínimo derrame articular. Remitida a Reumatología se diagnostica de Artritis Idiopática juvenil poliarticular. En analítica destaca anemia microcítica hipocrómica, VSG 56mmhg y PCR 3.6 mg/dl. Hematologia descarta proceso hematológico e inicia tratamiento con hierro oral. Recibió tratamiento corticoideo (de agosto a octubre): Prednisolona oral (equipotencia x5: supone 31.5mg/m2 durante 20días y posterior pauta descendente) e infiltración intraarticular (rodilla y tobillos) con Triamcinolona acetónido depot (equipotencia x4: supone 432.4mg/m2). Además, recibe tratamiento con metotrexato, ácido fólico, tocilizumab y posteriormente abatacept. Desde el inicio del tratamiento corticoideo presenta fenotipo Cushing y aumento de peso (7kg en 4.5meses). No astenia, ni otra sintomatología. Se remite a endocrino infantil. Exploración: edad 8.12 años, TA 99/55mmHg, Talla 125.1cm (-0.73SDS), Peso 37.4kg (1.28SDS), P/T 138.9%, IMC 23.9 (2.14SDS). Buen estado general, fenotipo Cushing (cara luna llena, abdomen globuloso, estrías escasas en región interna muslos). Prepuberal. Pruebas complementarias: ACTH plasma 17 pg/ml, Cortisol suero 10.9µg/dl, glucemia e iones normales. Test supresión con dexametasona normal. Cortisoluria 24horas disminuida. La familia es informada del riesgo de presentar una insuficiencia adrenal. Continua en seguimiento.

Discusión

El uso de acetato de triamcinolona intraarticular intramuscular o intraarticular/intrasinovial está aprobado en niños a partir de los 6 años. Existen muy pocos casos descriptos en la literatura que desarrollen un síndrome de cushing secundario. Encontramos una revisión sistemática que describen 18 casos de Cushing tras infiltraciones intralesiones en cicatrices. Aunque no existen recomendaciones claras respecto a su uso en pediatría debemos tener precaución, utilizar la mínima dosis eficaz y realizar un seguimiento adecuado de estos pacientes.

SP2/d2d3-232 *Suprarrenales*

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL COMO CAUSA DE HIDROPS FETAL, UNA ASOCIACIÓN POCO HABITUAL.

Gómez Pérez, S.[1], Jiménez Crespo, B.[1], Álvarez Triano, M.R.[1], Mier Palacios, M.[1].

[1] Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Introducción

Ante un caso de hídrops fetal es importante conocer la etiología desencadenante, aunque en ocasiones este origen es difícil de establecer y puede responder a mecanismos ampliamente conocidos (inmune, cardiológico, infeccioso) o por contra deberse a otras causas menos habituales. Presentamos un caso de hidrops neonatal transitorio debido a una causa infrecuente: insuficiencia suprarrenal central.

Descripción del caso

Prematuro de 33 semanas, nacido por cesárea urgente por registro patológico. Padres sanos consanguíneos. Aborto previo tardío (37 semanas). Gestación actual sin factores de riesgo. Al nacimiento se aprecia hidropesía acompañada de distrés respiratorio moderado que finalmente precisa intubación orotraqueal tras ingreso en UCIN. No otras malformaciones aparentes. Estudio de hidrops fetal: Hemograma, estudio de coagulación y reactantes de fase aguda normales. Test Coombs directo negativo. Bioquímica general normal salvo proteínas totales 2,44 g/dl. Resultados normales de citobioquímica y cultivo de LCR (con PCR enterovirus); coprocultivo; serologías para Toxoplasma, Rubeola, Adenovirus, Herpes Simple 1 y 2, Parvovirus B19, CMV, Sífilis, VIH, VHB y VHC. ECG normal. Ecocardiografía: Arteria subclavia derecha aberrante, sin otras alteraciones ni signos de insuficiencia cardiaca. Cariotipo 46XX. Estudio Sd Noonan y Microarray negativos. Screening metabolopatías, perfil tiroideo, determinación de ácidos orgánicos y aminoácidos en orina, sangre y LCR normales. Radiografías de tórax, ecografías abdominal y cerebrales normales. En analítica solicitada a los 8 días de vida se detecta hipoglucemia (precisando aportes de 11,5 mg/kg/min de glucosa intravenosa), insulina 0,2 mcU/ml, y niveles de cortisol seriados repetidamente bajos (hasta 1,3 mcg/dl) con ACTH en rango bajo de la normalidad (15,5 pg/ml). Iones normales. Tras inicio de terapia sustitutiva con hidrocortisona (10 mg/m2/día), se objetiva resolución progresiva del hidrops siendo completa a los 19 días de vida. Ante

la sospecha de insuficiencia suprarrenal central se solicita RM cerebral con resultado normal y posteriormente estudio genético de déficit aislado de ACTH (gen TPIT) que resulta negativo.

Conclusiones
Actualmente, un gran porcentaje de hidrops quedan catalogados como idiopáticos. Probablemente los mecanismos neurales y hormonales que inducen y mantienen el hidrops son poco conocidos. En nuestra revisión, hemos hallado que en estudios animales el hipocortisolismo induce una "enteropatía pierde-proteínas" que provocaría una hipoproteinemia, y con ello la aparición de edemas generalizados. Esta teoría es plausible en nuestro caso, siendo el hipocortisolismo una causa transitoria de hidrops fetal que revierte tras el inicio de tratamiento sustitutivo con corticoides. Según nuestro conocimento, no existen casos descritos en humanos asociando el hipocortisolismo como causa de hidrops fetal.

SP2/d2d3-233 *Suprarrenales*
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL POR ACETATO DE MEGESTROL

Jiménez Moreno, M.[1], Sánchez Ruiz, D.[1], Agudo Montore, P.[1], Navarro Moreno, C.[1], Gómez Gila, A.[1], García García, E.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción
La desnutrición aparece en el 40 – 80% de los pacientes oncológicos, disminuyendo la tolerancia al tratamiento, aumentando las complicaciones infecciosas y empeorando el pronóstico global. Por ello el empleo de estimulantes del apetito es frecuente. El acetato de megestrol es un progestágeno sintético que promueve el apetito y aumento de peso. Se emplea en pacientes con riesgo de desnutrición/caquexia y en neoplasias hormono – dependientes (mama, ovario, endometrio y próstata) ya que reduce las concentraciones de estrógenos en las mujeres y testosterona en los hombres. No obstante, su uso no está exento de riesgos. Entre sus principales efectos secundarios destacan la ginecomastia y el síndrome de Cushing con todas sus complicaciones: osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia o tromboembolismo. Además, se han reportado varios casos de insuficiencia suprarrenal tras su retirada, la cual podría estar infradiagnosticada dado que los síntomas del déficit de cortisol pueden confundirse con los de la enfermedad (cansancio, náuseas, malestar gastrointestinal).

Descripción de los casos
Presentamos dos casos pediátricos con documentación de insuficiencia suprarrenal tras el uso de acetato de megestrol, muy sintomática en uno de ellos y subclínica en el otro. Caso 1: Niño de 9 años con diagnóstico de meduloblastoma grado IV de fosa posterior metastásico, intervenido quirúrgicamente. Recibe tratamiento con radioterapia y quimioterapia (carboplatino) concomitantes y posteriormente con quimioterapia exclusiva (vincristina, ciclofosfamida y cisplatino). Es tratado con acetato de megestrol, por anorexia a todos los alimentos, astenia y náuseas, durante un total de 14 meses. Tras su suspensión, se observa cortisol basal de 13 nmol/l que tras estímulo con ACTH asciende a 70.8 nmol/l. Inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, observándose remisión clínica y analítica. Tras iniciar el descenso de hidrocortisona, se muestra nuevamente inapetente y con náuseas precisando pauta descendente más paulatina. En la actualidad sólo precisa tratamiento corticoideo en situaciones de estrés grave. Caso 2: Niño de 12 años con diagnóstico de meduloblastoma grado IV de fosa posterior, también intervenido quirúrgicamente y tratado con la misma pauta quimio y radioterápica que el caso anterior. Recibe tratamiento con acetato de megestrol durante 3 meses, objetivándose en control analítico de forma casual cortisol de 44 nmol/l. A la semana de la suspensión del tratamiento con acetato de megestrol el cortisol asciende hasta 470 nmol/l, sin referir síntomas de insuficiencia suprarrenal.

Discusión/conclusiones
La insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol se explica por su reactividad cruzada (agonista – antagonista) con el receptor de los glucocorticoides, al cual se liga con el doble de afinidad que el cortisol endógeno. Además de su acción periférica, este agente puede suprimir el eje hipotálamo – hipofisario – suprarrenal a nivel hipotalámico, por retroalimentación negativa. Los casos graves son infrecuentes y podrían justificarse por su acción agonista glucocorticoidea, que podría suplir la actividad endógena en condiciones basales. La supresión del eje hipotálamo/hipofisario es reversible tras la suspensión del agente. En nuestros casos observamos una evolución variable. Mientras que en el primero fue necesaria la administración de hidrocortisona a dosis sustitutivas con un descenso muy progresivo de la misma, en el segundo la suspensión de acetato de megestrol fue suficiente para la resolución. Por tanto, destacamos la importancia de conocer este efecto del acetato de megestrol y vigilar la aparición de signos de hipercortisolismo durante su uso y de insuficiencia suprarrenal tras su retirada, la cual debe ser prevenida y tratada adecuadamente.

SP2/d2d3-234 *Suprarrenales*

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA. UNA RARA COMPLICACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Gómez-Cano, M.D.[1], De Inocencio Arocena, J.[1], Cruz Rojo, J.[1], Pérez-Mohand, P.P.[1], Gimeno Sánchez, I.[1], Garzón Lorenzo, L.[1].

[1] Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el desarrollo de fenómenos tromboembólicos recurrentes asociados a la presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos, cuya incidencia en pediatría no está claramente establecida. Puede ser primario o secundario a otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. Dentro de sus manifestaciones endocrinológicas, la insuficiencia suprarrenal primaria (ISP), aunque infrecuente es considerada la manifestación más común, siendo su incidencia variable según las series.

Descripción del caso

Adolescente mujer de 14 años con síndrome constitucional de varias semanas de evolución consistente en astenia, anorexia y pérdida de peso, asociado a malestar general, dolor abdominal, náuseas y vómitos, de predominio matutino. Natural de Colombia, sin antecedentes personales de interés, salvo migrañas de varios años de evolución y escoliosis leve. Como antecedes familiares destaca padre con síndrome antifosfolípido. A la exploración física destaca taquicardia en reposo y leve hipotensión, livedo reticularis de predomino en tronco e hiperpigmentación cutánea en articulaciones interfalángicas y pliegues palmares. En el estudio inicial presenta anemia (Hb 10.8 g/dl), trombopenia (98.000/mcl) y coagulopatía (AP 45%, TTPa 154s) con elevación de reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva 2.8 mg/dl, VSG 94 mm) e hiponatremia leve (sodio 131 mEq/l). Ante la sospecha inicial de enfermedad sistémica, se amplía el estudio descartándose una etiología infecciosa y neoplásica, siendo diagnosticada de síndrome antifosfolípido con triple positividad para anticuerpos anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG y anti-β2-glucoproteína IgG. Por persistencia de la taquicardia y alteraciones de la repolarización en el electrocardiogramase realiza una gammagrafía V/Q y un angioTAC pulmonar que demuestran un tromboembolismo pulmonar crónico segmentario en lóbulo inferior izquierdo, con trombosis en otros territorios (vena cava inferior infrarrenal e intrahepática y venas ilíacas comunes), pero con buena colateralidad. Dada la clínica de la paciente y ante la persistencia de la hiponatremia, la hipotensión y la hiperpigmentación cutánea se sospecha una ISP en contexto del SAF, presentando ACTH basal muy elevada (1.216 pg/ml, VN 4.7-48.8) con cortisol basal bajo (2.2 mcg/dl, VN 6-18) y renina elevada (97 µUI/ml, VN 14.4-28.8), lo que confirma la sospecha. En el TAC abdominal es difícil visualizar las glándulas suprarrenales. Se realiza determinación de autoinmunidad adrenal que es negativa, por lo que se asume una etiología trombótica/hemorrágica.

Evolución

Tras el diagnóstico se inicia anticoagulación e hidroxicloroquina oral y tratamiento combinado con hidrocortisona, inicialmente a 18 mg/m2/día, pudiendo descenderse a dosis sustitutivas progresivamente hasta 10 mg/m2/día y, con fludrocortisona (0.075 mg/día), presentando mejoría clínica y analítica evidente, con disminución de la astenia, aumento del peso, normalización de iones y de las constantes vitales.

Conclusiones

La ISP es una manifestación infrecuente del SAF y, más aún en Pediatría. Es fundamental su sospecha clínica ya que un tratamiento médico precoz disminuye la morbimortalidad.

SP2/d2d3-235 *Suprarrenales*

MUTACIÓN NO DESCRITA DE PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO 1 AUTOSÓMICO RECESIVO DE CURSO "BENIGNO"

Dabad Moreno, M.J.[1], Ruiz Cano, R.[1], Cerdán Oncala, S.[1], Sáez Sánchez, A.[1], Martínez González, M.[1], Navarro Patiño, N.[1].

[1] Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción

El pseudohipoaldosteronismo tipo 1 es un síndrome caracterizado por hiponatremia e hiperpotasemia acompañado de cifras altas de aldosterona y actividad de renina plasmática (ARP). Se han asociado a este síndrome mutaciones en los tres genes que codifican las subunidades de los canales epiteliales del sodio, entre ellos SCNN1A. Existe una forma autosómica dominante confinada al riñón sin síntomas sistémicos y que tiende a remitir con la edad y una forma autosómica recesiva, con afectación a diferentes niveles (pulmón, hígado, colon y glándulas salivares y sudoríparas).

Descripción del Caso / Evolución

Nuestro paciente, actualmente de 15 años, acudió a Urgencias a los 6 días de vida por letargia, rechazo del alimento y un vómito. Afebril. Era un recién nacido a término de peso de 3640 g (p87, +1.16 DE) sin problemas perinatales. No antecedentes familiares de interés. A la exploración impresionó de mal estado general con coloración grisácea, ojos hundidos y cianosis perioral, resto de la exploración

sin hallazgos remarcables. No signos de hiperpigmentación. Pérdida de peso del 14,8%. Se ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Se realizó electrocardiograma con frecuencia cardiaca a 160 lpm, ondas T picudas, PR prolongado y QRS ancho. Los resultados analíticos iniciales mostraron sodio 125 mmol/l, potasio 9,5 mmol/L, cloro 101 mmol/l; gasometría con pH 7,23, pCO2 41,1 mmHg y bicarbonato 16,9 mmol/l y elevación del índice sodio/potasio en orina hasta 15 (normal A; p.Gly129Ser) del gen SCNN1A, siendo los padres portadores heterocigotos de la misma.

Conclusiones / Recomendaciones

La presentación inicial del pseudohipoaldosteronismo puede confundirse con otros procesos como inadecuada ingesta, deshidratación, hiperplasia adrenal congénita, insuficiencia adrenal, acidosis tubular renal tipo IV, hipoaldosteronismo y pseudohipoaldosteronismo tipo I renal. Es importante un manejo diagnóstico-terapéutico precoz por la elevada morbilidad y posible mortalidad. No está clara la relación genotipo-fenotipo, por lo que la descripción de nuevos casos, unido a la mayor accesibilidad a diagnósticos moleculares, permitirá en un futuro una mejor caracterización de este síndrome. En nuestro caso el paciente presenta una clínica respiratoria menos severa que en otros casos descritos en la literatura y ha presentado un curso menos grave, con ingresos de corta duración coincidentes con clínica infecciosa.

SP2/d2d3-236 *Suprarrenales*

SINDROME DE CUSHING SECUNDARIO A TUMOR SUPRARRENAL PRODUCTOR DE CORTISOL: UNA ENTIDAD RARA EN PEDIATRÍA

Bailen Vergara, A.[1], Espinosa Segui, N.[1], Ruiz, L.[2].

[1] Hospital Vega Baja, San Bartolomé. [2] Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción

La causa más común de hipercortisolismo es iatrogénica, mientras que el síndrome de Cushing endógeno constituye una entidad infrecuente, causada tanto por una excesiva secreción de ACTH (habitualmente un tumor hipofisario; muy rara vez un tumor ectópico) como por una sobreproducción autónoma suprarrenal de cortisol. La enfermedad de Cushing es casi exclusiva de niños mayores de 5 años mientras que a edades menores predomina el origen suprarrenal (tumores suprarrenales y las formas genéticas). El espectro clínico es amplio y variable pues depende de la duración e intensidad del exceso esteroideo.

Descripción del Caso

Varón de 10 meses que desde los 6 meses presenta un estancamiento de talla con curva de peso dentro de percentiles y fenotipo característico con facies de luna llena. Asocia además, aparición de vello en cara y espalda que ha ido en aumento progresivo. Como antecedentes es producto de un embarazo controlado sin incidencias. Parto eutócico a las 36sg con peso 2840g (+0.56 DE). Desarrollo psicomotor normal sin antecedentes familiares de interés. A la exploración física presenta un peso 9460g (-0.27 DE) y talla 67 cm (-2.7 DE) con TA 139/78 (+5.75/+3.87 DE) y fenotipo consistente en facies de luna llena con vello facial y en espalda y giba dorsal. Se solicita analítica objetivando cortisol sérico 41 microg/dl (12.4±6.2), ACTH 5pg/ml (28.4±13.2), aldosterona 65 pg/ml (0-62.8), 11-desoxicortisol 8.27 ng/ml (0,68 ± 0,54), DHEA-S 150 ng/ml (86 ± 70), Androstenediona 1.16 ng/ml (0,23 ± 0,17) y 17OHProgesterona 0.98 ng/ml (0,59±0,49). Ante estos hallazgos clínico-analíticos se solicita ecografía abdominal donde se objetiva masa de origen retroperitoneal en área suprarrenal derecha, redondeada y bien delimitada, heterogénea de 6x5 cm que desplaza caudalmente el riñón derecho y cranealmente el lóbulo hepático derecho. Se completa estudio con Resonancia abdominal que sugiere como primera posibilidad diagnóstica un tumor suprarrenal. El estudio de extensión con Rx tórax y TAC resulta normal. Ante estos hallazgos, nos encontramos frente a un síndrome de Cushing debido a tumoración suprarrenal productora de cortisol por lo que se programa cirugía consiguiendo resección tumoral completa. Tras ella el paciente presenta buena evolución, con buena tolerancia a corticoterapia oral y manteniendo tensiones dentro de la normalidad con nicardipino. La anatomía patológica reveló que se trataba de un adenoma suprarrenal. En los controles posteriores tanto de imagen como analíticos no se ha objetivado recidiva.

Conclusiones / Recomendaciones

El síndrome de Cushing comprende un amplio grupo de síntomas y/o signos que reflejan una prolongada e inapropiada exposición de los tejidos a glucocorticoides. La incidencia se estima en torno a 2-3 casos por millón de habitantes/año con predominio en las mujeres. Los casos pediátricos representan un 10% del total y predomina en los varones. Los tumores de la corteza adrenal son raros en la infancia habiéndose calculado una incidencia de 3:1.000.000 en pacientes menores de 20 años. Suelen afectar a niños con una edad inferior a 5 años y predominan en el sexo femenino. Estos tumores asientan preferentemente en niños sin patología subyacente y el cuadro clínico depende de la secreción hormonal, pero la aparición de un síndrome de Cushing puro es excepcional. En este sentido, la ecografía abdominal en busca de masa suprarrenal y ovárica debe constituir la prueba de primera elección, seguido del TC/RM para definir la extensión de la masa. El tratamiento en ambos casos, adenomas y carcinomas, es la exéresis

quirúrgica del tumor que resulta curativa para los primeros y, si no hubiera metástasis, también para los segundos. Aunque infrecuente el síndrome de Cushing ACTH idependiente secundario a tumor suprarrenal, es de vital importancia su diagnóstico precoz atendiendo sobre todo a la clínica y edad del paciente.

SP2/d2d3-237 *Tiroides*

A PROPÓSITO DE UN CASO: APENDICITIS NEONATAL E HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Barasoain Millán, A.[1], Lorenzana, M.[1], Bezanilla, C.[1].

[1] Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

La apendicitis es una enfermedad infrecuente y de difícil diagnóstico en el periodo neonatal. La incidencia es levemente superior en varones (3:1) y presenta importante morbimortalidad asociada peritonitis secundaria. Las causas de la obstrucción del apéndice cecal en neonatos no están aclaradas y se sugieren diversos mecanismos etiopatogénicos: hiperplasia de la mucosa intestinal, obstrucción secundaria a la enfermedad de Hirschprung o isquemia intestinal (enterocolitis necrotizante localizada). Si bien puede ser un cuadro aislado, la apendicitis neonatal se relaciona con otras situaciones patológicas tales como prematuridad, hernia inguinal, tetralogía de Fallot. Presentamos a continuación el que a nuestro entender supone el primer caso publicado de apendicitis neonatal asociada hipotirodismo congénito en los primeros días de vida.

Descripción del caso

Niña de 12 días de vida que acude al servicio de urgencias por fiebre de hasta 38,2º, llanto y afectación del estado general. En los días previos irritabilidad y escasa ingesta, motivo por el que reconsultan en urgencias con evaluación y tolerancia oral normal. La paciente recibe lactancia materna exclusiva con tomas cada 3 horas sin vómitos asociados. Los padres refieren mayor distensión abdominal con disminución del tránsito intestinal con escasas deposiciones en las últimas 72 horas. Previamente, a los 7 días de vida, la paciente fue ingresada por ictericia no isoinmune con bilirrubina total máxima de 26,6 mg/dl que preciso de sueroterapia, fototerapia y gammaglobilina. El screening metabólico y las pruebas complementarias concluyeron con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia secundaria a agenesia tiroidea congénita por lo que se inicia tratamiento con Levotiroxina 13.5 mg/dl con normalizacion de T4L previo al alta. Como hallazgo aislado, se objetiva comunicación interauricular tipo OS de 4 mm sin repercusión hemodinámica. En la exploración en urgencias, se observa cierta desnutrición (2700 gr, -80 gr respecto a peso de nacida), Tª rectal 38ºC, FC: 154 x' mostrándose quejosa a la exploración con perfusión capilar normal. Soplo 2/6 en foco aórtico. Abdomen globuloso y distendido, no bien no impresiona doloroso a la palpación. Ombligo normal. Fontanela normotensa. Reactiva con reflejos arcaicos presentes y exploración neurológica normal Analítica al ingreso: Leucocitos 8.210 (63% N) Hb 14 g/dl Plaquetas: 351000. Bioquímica y función renal normal. PCR: 76,8 mg/L PCT: 3.91 TSH: 44.7 T4L: 1.8 ng/dl. Sedimento de orina: normal Punción lumbar: Glucosa: 54 mg/dl Proteinas: 82 mg/dl Leucocitos: 7 cel/mm3 Hematies: 63 cel/mm3. Rx abdomen: normal. Se decide ingreso para observación y tratamiento antibiótico con Ampicilina + Cefotaxima. Ante la sospecha clínica de foco infeccioso abdominal se deja al paciente en dieta absoluta y se realiza Eco-abdominal sin objetivarse imágenes patológicas. El paciente a lo largo del segundo día experimenta mejoría clínica transitoria con descenso de la temperatura que permite reintroducir alimentación con LM. Al tercer día, la paciente comienza con vómitos, palidez cutánea, hipoactividad, signos de hipoperfusión e hipotensión que precisan de administración de expansores de volumen. Una nueva ecografía objetiva plastrón en FID alta de probable origen apendicular. Ante la situación de inestabilidad clínica, inicio de shock séptico y necesidad de cirugía pediátrica/UCIP se decide traslado a hospital terciario de referencia. El estudio anatomopatológico confirma la sospecha clínica de apendicitis aguda con periapendicitis y descarta aganglionismo colónico distal. La evolución posterior ha sido favorable con controles clínicos, analíticos y tiroideos en rango normal.

Conclusiones

La apendicitis neonatal constituye una entidad poco frecuente de abdomen agudo en la infancia. El estreñimiento pertinaz y la distensión colónica, asociados al Hirschsprung, se consideran mecanismos fisiopatológicos implicados en la apendicitis neonatal. El hipotiroidismo congénito, en la medida en que comparte estos mismos síntomas, podría contribuir de esta patología neonatal tan excepcional, si bien su escasa frecuencia dificulta establecer criterios de causalidad.

SP2/d2d3-238 *Tiroides*

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN EL CONTEXTO DE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

Núñez Fernández, Á.[1], Bermúdez Guerrero, J.A.[1], Romero Pérez, M.D.[1], Bermúdez De La Vega, J.A.[1], Sánchez Díaz, C.[1].

[1] Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tiene una incidencia anual aproximada de 0.5 casos por

100.000 y representa el 93% de todos los cánceres de tiroides en la infancia (90% papilar y 10% folicular). Más frecuente durante la adolescencia, con una predominancia mujer a hombre de 5:1. Desde que se formularon las primeras hipótesis en el siglo pasado que asociaban la Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA) al CDT múltiples estudios focalizados en este campo se han publicado. En la actualidad continúa existiendo controversia entre la posible asociación. Presentamos el caso de una adolescente diagnosticada de carcinoma papilar de tiroides con antecedente de ETA de 2 meses de evolución.

Descripción del caso
Adolescente mujer de 12 años y 3 meses de edad en seguimiento en consultas de Endocrinología Pediátrica por ETA. No antecedente personales ni familiares de CDT, tumores o síndromes. AF de tiroidopatías y enfermedades autoinmunes: vitíligo y LES. No antecedentes de exposición a radiación ionizante. Ante semiología clínica de hipertiroidismo (nerviosismo, aumento del apetito, pérdida de peso en los últimos meses, labilidad emocional, fatiga tras ejercicios leves y mayor frecuencia de defecación) desde Atención Primaria solicitan el perfil tiroideo orientativo de hipertiroidismo autoinmune (TSH 0.01mcUI/mL, T4L 5.48ng/mL). Ante los resultados obtenidos es derivada a Endocrinología. Exploración: bocio visible con el cuello en posición neutra, no doloroso, de consistencia firme y homogénea; AC con tonos cardiacos rítmicos y puros, sin soplos, FC 100lpm. Resto de la exploración por aparatos y sistemas normal. No temblor, hiperreflexia, debilidad muscular, sudoración o retracción parpebral. Solicitamos analítica de confirmación en la que se objetiva patrón de hipertiroidismo bioquímico: hemograma, VSG, bioquímica con función renal y hepática, inmunoglobulinas, IGF-1 e IGF-BP3 normales, perfil gonadal prepuberal o peripuberal, perfil tiroideo: TSH 0.01mcUI/mL, T4L 5.72ng/mL, ac. anti rTSH 2.01UI/L. Juicio clínico: Enfermedad Tiroidea Autoinmune. Plan de actuación: se instaura tratamiento con metimazol 5mg cada 8 horas vía oral, se instruye sobre la posibilidad del uso de betabloqueantes y se solicita ecografía tiroidea. Evolución: Al mes de iniciado el tratamiento presenta los siguientes resultados analíticos: TSH 0.01mcUI/mL, ac. antiTPO >600UI/mL, Tiroxina(libre) 1.6ng/mL, ac. rTSH 2.32UI/L. Ecografía tiroidea en la que se objetiva un tiroides ligeramente aumentado de tamaño con áreas lineales hiperecoicas que delimitan zonas de aspecto pseudonodular, hallazgos compatibles con tiroiditis autoinmune. Se identifica también en tercio caudal LTI una imagen nodular isoecoica de 15x12x12mm con áreas ecogénicas parcheadas y áreas hiperecoicas puntiformes compatibles con calcificaciones. Se revisan cadenas ganglionares no observando alteraciones. A los 15 días es citada para PAAF siendo los hallazgos citológicos indicativos de carcinoma papilar (CPT). En la actualidad, tras haber sido valorada por la Unidad de Cirugía Endocrinológica, se haya pendiente de tiroidectomía total.

Conclusiones / comentarios
La Enfermedad Crónica Autoinmune es considerada en la actualidad la principal causa de nódulos tiroideos, aunque la asociación entre ETA y CDT sigue siendo controvertida, el mecanismo subyacente que justifica esta coexistencia y el orden en el que trascurre siguen pendientes de determinar. De cualquier forma, la mayoría de los estudios coinciden en que la concomitancia de ETA y CDT está relaciona con un mejor pronóstico (tumores más pequeños y menor invasión capsular y de estructuras extratiroideas).

SP2/d2d3-239 *Tiroides*
CARCINOMA PAPILAR EN NIÑA CON TIROIDITIS PREVIA; UNA ASOCIACION NO TAN INFRECUENTE

Jimenez Crespo, M.B.[1], Torres Rico, M.[1], Mier Palacios, M.[1], Alvarez Triano, M.[1], Jimenez Fernandez, E.[1], Gomez Perez, S.[1].

[1] Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Introduccion
La incidencia de tiroiditis autoinmune y de carcinoma papilar de tiroides esta aumentando en niños y adolescentes y la coincidencia de ambas puede ocurrir segun algunos estudios hasta en un 6% de casos. Existe mayor prevalencia de nódulos en pacientes con tiroiditis autoinmune y la propia tiroiditis se ha sugerido como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer tiroideo. Presentamos el caso de una paciente con tiroiditis autoinmune, en la que evolutivamente se detecta cancer de tiroides.

Caso clínico
Adolescente de 14 años seguida en consulta desde los 12 años por tiroiditis autoinmune. Presentó niveles de anticuerpos antitiroglobulina elevados (443U/ml) con aumento de TSH (nivel máximo de 11UI/ml) y T4 descendida que se normalizó con levotiroxina a 1 mcg/Kg/dia. Se aprecia desde el diagnóstico bocio Ib sin clínica de disfunción tiroidea. En primera ecografia, se evidencia tiroides de tamaño normal, contornos bien definidos, ecoestructura heterogénea y disminuida con aumento de vascularizacion. Se detecta también lesion hipoecoica de 3.6 X 3.7 X 4.6 mm sin otros datos de malignidad. Durante las revisiones, sus controles clinicos y analiticos fueron normales sin palparse nodulos ni adenopatias patologicas, salvo aumento del bocio a los 2 años de seguimiento. En ese momento en ecografía de control persiste ecogenicidad heterogénea pero se objetiva nódulo hipoecogénico aunque heterogéneo de 11 x

8 X 14 mm con imágenes ecogénicas puntiformes en su interior sospechoso de malignidad. Se realizó PAAF de la lesión con resultado de la biopsia de carcinoma papilar.

Discusión
El cáncer de tiroides es una patología infrecuente en la infancia y la variedad histológica mas habitual es la papilar. El pronóstico generalmente es favorable con la combinación de cirugía y radioyodo consiguiendo altas tasas de supervivencia. No existe consenso en cuanto a la periodicidad de la realización de estudios ecográficos en niños con enfermedades tiroideas autoinmunes y en si los controles clínicos serian suficientes debido a que no existen suficientes estudios clínicos que muestren la prevalencia real de malignidad de la tiroiditis autoinmune en niños. Algunos autores sugieren realizar ecografía cada 12 meses pero esto no esta estandarizado en las guías de práctica clínica.

Conclusiones
-La tiroiditis autoinmune esta aumentando en la infancia y no se conoce bien cual es su papel como lesión premaligna a largo plazo en niños -El uso de ecografia en bocio y tiroiditis autoinmune supone una herramienta muy útil para detectar lesiones no palpables -Se necesitan mas estudios que ayuden a detectar marcadores ecograficos que permitan seleccionar pacientes de riesgo para su mejor seguimiento.

SP2/d2d3-240 *Tiroides*
DIAGNOSTICO INCIDENTAL DE DOS CASOS DE MICROCARCINOMA PAPILAR TIROIDEO
Berrade Zubiri, S.[1], Durá Travé, T.[1], Chueca Guindulain, M.[1], Rodriguez De La Fuente, P.[1], Fernández Seara, P.[1], Molina Caballero, A.[1].

[1] Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Introducción
El carcinoma papilar de tiroides es una enfermedad poco frecuente en pediatría, con incidencia estimada de 3-4 casos/106 hab., pero tendencia al alza en los últimos años, sobre todo a costa de lesiones menores de 1 cm y que definen el microcarcinoma papilar (MCPT). El pronóstico del MCPT es excelente, aunque el riesgo de extensión o recidiva es mayor en pacientes pediátricos. Por ello, aunque el tratamiento ha ido evolucionando a conductas más conservadoras, se mantiene la tiroidectomía total (TT) como tratamiento de elección en etapa pediátrica y se reserva la ampliación con radioyodo a los casos de mayor riesgo (estratificación del riesgo de persistencia/recurrencia)

Descripción
Se presentan 2 casos de MCPT diagnosticados en nuestro centro en 2019 de forma incidental tras cirugía tiroidea indicada por gran tamaño de nódulos tiroideos (NT) pero sin signos de malignidad en ecografía ni en citología. Caso 1: niña de 9.5 años que acude a consulta por NT. Antecedentes: tía materna controlada por bocio multinodular. El estudio analítico inicial mostró hipertiroidismo con autoinmunidad negativa, gammagrafía con nódulo caliente en lóbulo derecho (LD) y ecografía con varios nódulos, tres en LD (nódulo autónomo de 3 cm y otros dos < 1 cm) y otros dos en LI (4 y 5 mm respectivamente). Se realizó PAAF con citología benigna. Con el diagnóstico de nódulo autónomo y bocio multinodular se realiza seguimiento clínico y ecográfico. Dos años más tarde se constata aumento del NT autónomo, superando el tamaño de 4 cm, por lo que se decide tiroidectomía total. Informe de AP: MCPT de 9 mm en lóbulo izquierdo. Estudio genes BRAF y NRAS negativo Caso 2: niña de 13,7 años que consulta por NT. Antecedente materno de hemitiroidectomía derecha por bocio multinodular. El estudio mostró función tiroidea normal y ecografía con 3 nódulos (dos mayores de 1 cm en LD y uno < 1 cm en LI); PAAF: citología benigna, Bethesda 2. Se realiza hemitiroidectomía derecha con diagnóstico en anatomía patológica de MCPT de 7 mm. Pendiente de ampliar cirugía a TT y de estudio genético para descartar mutación genética dicer1 o síndrome de Cowden.

Conclusiones
Existe un aumento de la incidencia de carcinoma tiroideo a nivel mundial, especialmente a expensas de MCPT. En ocasiones el diagnóstico es realizado tras cirugía sin sospecha citológica de malignidad, como en nuestros casos. El tratamiento del MCPT de elección en pediatría es la tiroidectomía total, a diferencia de adultos donde se preconizan tratamientos menos agresivos (lobectomía o incluso vigilancia activa), tal y como recomienda la guía ATA del 2015.

SP2/d2d3-241 *Tiroides*
DIFERENTES FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL HIPOTIROIDISIMO PRIMARIO CONGENITO POR DEFECTO EN LA SÍNTESIS DE TIROGLOBULINA: A PROPOSITO DE DOS OBSERVACIONES
Hernández Tejedor, C.(1), Hernández Abadía, R.(1), De Arriba Muñoz, A.(1), Ferrer Lozano, M.(1), Vara Callau, M.(1), Labarta Aizpún, J.I.(1).

(1) Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción
El déficit de síntesis de tiroglobulina (TG) es una causa infrecuente hipotiroidismo primario congénito y se han descrito más de 70 mutaciones en el gen de la TG. El objetivo de este trabajo es mostrar dos formas clínicas diferentes de presentación de déficit de TG con estudio genético confirmativo.

Descripción del Caso / Evolución
Caso 1. Niño de 6 años derivado a nuestra consulta desde otro hospital de la comunidad donde era seguido por hipotiroidismo primario congénito por evidenciar en varios controles valores persistentemente altos de TSH a pesar de T4 normal. Padres sanos. Hijo único. Tío materno y bisabuela materna hipotiroidismo en tratamiento con tiroxina y tía abuela materna tiroidectomizada. Antecedentes personales: Ingresado al nacimiento en UCI-neonatal por sepsis neonatal precoz, bronconeumonía, neumotórax, hipoxemia con hipertensión pulmonar, shock séptico e hipotiroidismo congénito. Fue diagnosticado al nacimiento por cribado neonatal con TSH 235 mU/L, T4 total 2.8 mcg/dL, T4 libre 0.6 ng/dL (valores de normalidad 0.6-2.2), T3 0.4 mcg/dL (v.n. 0.4-1.8), anticuerpos antitiroideos negativos, TG de 1.2 ng/mL (1.6-60). Ecografía: tiroides in situ. Tras iniciar tratamiento con levotiroxina (a los 11 días de vida), normalización de los valores hormonales. Reevaluación realizada a los 4 años confirmativa.

Evolución
Adecuado desarrollo antropométrico. En la primera exploración en nuestro centro: edad cronológica: 6 años, edad ósea 3 años 9 meses, talla 114.8 cm (-0.38 SDS), peso 22.1 kg (0 SDS), IMC 16.7 kg/m2 (0.29 SDS). En las escalas realizadas a los 6 años (Escalas McCarthy de aptitud y psicomotricidad para niños- MSCA) presenta aptitudes verbales en rango normal (p25-50), numéricas por encima de la media (p75), pero aptitudes motoras muy bajas (p<3), con lateralidad cruzada; el índice general cognitivo fue 101 (p25). Estudio genético: variantes patogénicas c.886C>T; p.(Arg296*) y c.3930C>A; p.(Tyr1310*) en los exones 7 y 13 del gen TG, asociados a dishormonogénesis tiroidea familiar. Ambas mutaciones generan un codón de parada prematuro. Caso 2. Niño de 10 años y 3 meses nacido en Senegal (viviendo hace 6 años en España) derivado por su pediatra de atención primaria por bocio de 6 meses de evolución, sin otros síntomas. Padres y 3 hermanos sanos. Exploración física: talla 136.5 cm (-0.71 SDS), peso 28 kg (-1 SDS), IMC 15.03 (-1.06 SDS), edad ósea 6 años y 9 meses. Analítica sanguínea con TSH 92.3 mU/L (v.n. 0.6-4.84), T4 libre 0.21 ng/mL (v.n. 0.97-1.67), T3 libre: 3.46 pg/mL (v.n. 2.53-5.22), anticuerpos antitiroideos negativos, TG <0.10 ng/mL. Ecografía: glándula tiroidea eutópica aumentada de tamaño, con ecoestructura levemente inhomogénea, sin lesiones nodulares ni sugestivas de malignidad, con aumento de la señal doppler-color glandular. Gammagrafía: tiroides globalmente aumentado de tamaño con captación homogénea del trazador, con lóbulo tiroideo derecho mayor (bocio difuso). Evolución: Inicio del tratamiento con tiroxina con normalización de la función tiroidea. Desarrollo antropométrico y neurocognitivo adecuado para su edad. Estudio genético: mutaciones en doble heterocigosis c.961C>T, p.(Arg321*), y c.7911C>G, p.(Tyr2637*), en los exones 8 y 46 del gen TG. Estos cambios nucleotídicos no han sido descritos previamente y provocan una proteína truncada.

Conclusiones / Recomendaciones
El déficit de síntesis de tiroglobulina se manifiesta como un hipotiroidismo primario congénito y tiene una expresión variable. Se presenta un caso que cursa de manera oligosintomática durante la infancia sin afectar al crecimiento y al desarrollo neurocognitivo y otro caso detectado en periodo neonatal.

SP2/d2d3-242 *Tiroides*
ESTUDIOS FUNCIONALES DE VARIANTES EN EL GEN PAX8 EN PACIENTES AFECTOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON GLÁNDULA EN SITUACIÓN EUTÓPICA

Camats Tarruella, N.[1], Baz Redón, N.[1], Fernández Cancio, M.[2], Antolín Mate, M.[3], Soler Colomer, L.[4], Campos Martorell, A.[4], Clemente León, M.[5], Yeste Fernández, D.[5].

[1] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Barcelona. [2] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona. [3] Área de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Barcelona. [4] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Barcelona. [5] Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona.

Introducción
La dishormonogénesis tiroidea es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que se producen por el bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. En este proceso intervienen un número elevado de genes entre los que se encuentra el gen PAX8, que codifica para un factor de transcripción que no solo es esencial para la morfogénesis de la glándula tiroidea, sino también para la síntesis de hormonas tiroideas, ya que activa la transcripción de los genes TG, TPO y TSHR. La aplicación de técnicas de secuenciación masiva (NGS) nos ha permitido identificar a 5 pacientes con variantes genéticas de este gen de una cohorte de 70 pacientes afectados de hipotiroidismo congénito (HC) con glándula en situación eutópica. Se

han publicado más de 50 variantes en PAX8, aunque en la mayoría de ellas no se ha demostrado su patogenicidad mediante estudios funcionales.

Objetivo
Determinar si las variantes en el gen PAX8 detectadas en nuestros pacientes son patogénicas mediante estudios funcionales in vitro.

Pacientes y métodos
Pacientes Los 5 pacientes con variantes del gen PAX8 (4 hombres, 1 mujer) proceden del programa de cribado de HC. La TSH de cribado fue de 68,3±58,4 mU/L y la de confirmación de 264±168,4 mU/L y T4L 0,94±0,38 ng/dL. El estudio gammagráfico realizado en cuatro de ellos evidenció ausencia de captación en 1 paciente, glándula hipocaptante en 2 pacientes y glándula normocaptante en 1 paciente. 4 pacientes se reevaluaron a los 4,5±2,3 años y fueron diagnosticados de hipotiroidismo permanente: 2 leve (subclínico) y 2 severo. El quinto presentó hipertirotropinemia neonatal y a los 22 meses por TSH de 13.8 mU/L inició levotiroxina. Fue reevaluado a los 4 años confirmándose HC permanente leve. El test de descarga con perclorato fue negativo en 2 pacientes y compatible con déficit parcial de organificación del yodo en los otros 3. El estudio genético detectó 4 variantes en heterocigosis (3 missense y una deleción) en el gen PAX8: c.117C>A/p.(S59R); c.196_198del; c.397C>T/p.(R133W) y c.398G>A/p.(R133Q) (en 2 pacientes). Métodos Para determinar la patogenicidad de las 4 variantes detectadas, se realizaron estudios funcionales in vitro en células HEK293 basados en la actividad transactivadora de PAX8 sobre el promotor del gen TG. Para ello se obtuvo el vector de expresión de la proteína PAX8 no mutada o "wild-type" (WT) (PAX8-WT-pCMV3) y se realizó mutagénesis dirigida para obtener los vectores de expresión correspondientes a las proteínas mutadas (PAX8-c.177-pCMV3; PAX8-c.196_198del-pCMV3; PAX8-c.397-pCMV3 y PAX8-c.398-pCMV3). Además, se insertó el promotor del gen TG en un vector "reporter" (TG-pGL3) mediante técnicas de biología molecular. Estos vectores se transfectaron en las células, 48 horas después se lisaron y se realizó el test de detección de la luciferasa (Promega). La actividad transactivadora de los mutantes se comparó con la del WT. Los experimentos se realizan un mínimo de 3 veces.

Resultados
Los resultados preliminares de los estudios funcionales mediante el test de la luciferasa indicaron que las variantes de PAX8 analizadas transactivaron el promotor de TG, pero su perfil de actividad transcripcional fue siempre menor al de la proteína WT. La variante c.117C>A presentaba un 60% de actividad respecto al WT; las variantes c.397C>T y c.398G>A, un 50% y la deleción c.196_198del, un 75% de actividad. Por lo tanto, las variantes se consideraron patogénicas y causantes del HC en estos pacientes.

Conclusiones
Los estudios funcionales in vitro de la función transactivadora de PAX8 han demostrado que las variantes de nuestros pacientes son patogénicas. Estos estudios han probado su efectividad para valorar este tipo de variantes y se seguirán utilizando para analizar el resto de variantes detectadas en PAX8 en nuestros pacientes.

SP2/d2d3-243 *Tiroides*

EXPERIENCIA EN CÁNCER TIROIDEO INFANTIL EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

Arteta Sáenz, E.[1], Puente Ubierna, L.[1], Blanco Barrio, A.[1], Esteban Sanz, R.[1], Portugal Rodriguez, R.[1], Gabaldón Pastor, D.[1].

[1] Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

Introducción
Las neoplasias tiroideas son una entidad infrecuente en pediatría (incidencia de 2:1.000.000). Existe una mayor prevalencia en el sexo femenino (4,4:1). Suelen debutar como nódulo tiroideo. El carcinoma papilar de tiroides supone el 85% de los casos, seguido del carcinoma folicular (10%) y el carcinoma medular (5%). Los linfomas/metástasis y el anaplásico son muy infrecuentes. La etiología es desconocida aunque se relacionacon antecedente de radioterapia, con enfermedades genéticas (mutaciones del gen APC, gen PTEN, complejo Carney, MEN2, síndrome de Werner o DICER1) y con estímulo continuado de la célula folicular a niveles elevados de TSH.

Casos clínicos
Caso 1: Mujer, 13 años. Consulta por bultoma cervical desde hacía un mes a nivel tiroideo derecho, sin otra sintomatología asociada. Las pruebas de función tiroidea resultan normales y la ecografía cervical define una lesión nodular en LTD de 2x1.7 cm heterogénea y muy vascularizada, sin adenopatías acompañantes. La gammagrafía muestra una imagen de nódulo hipoactivo. Se realiza una PAAF de la lesión que es sugestiva de neoplasia folicular. Una hemitiroidectomía derecha confirma el diagnóstico, por lo que a los tres meses de la primera cirugía se realiza la tiroidectomía total. Se inicia tratamiento con levotiroxina con controles analíticos adecuados posteriores. La ecografía y gammagrafía a los tres meses de la cirugía ponen de manifiesto la existencia de dos restos en región cervical anterior, sin otras captaciones a distancia. Se indica radioablación con I-131 desapareciendo las imágenes sospechosas de recidiva. Caso 2: Varón, 9 años. Consulta por bocio nodular grado III desde hacía una semana sin

otra sintomatología asociada. Presenta un estudio hormonal normal salvo la presencia de anticuerpos antitiroglobulina positivos; y una ecografía cervical con un tiroides aumentado de tamaño, heterogéneo y con múltiples calcificaciones difusas y adenopatías laterocervicales. Estos hallazgos ecográficos son sugestivos de carcinoma papilar tipo esclerosante difuso que es un subtipo muy inusual pero que tiene un comportamiento más agresivo, con frecuentes metástasis ganglionares y a distancia (pulmonares). La sospecha ecográfica se confirma con la histología tras la BAG. Se realiza una tiroidectomía total con linfadenectomía radical, estadificando el tumor como un T4N1bM0. Se inicia tratamiento hormonal sustitutivo. A los 3 meses de la cirugía la ecografía muestra hallazgos sospechosos de recidiva/restos tumorales locorregionales y ganglionares con persistencia de anticuerpos antitiroglobulina positivos, por lo que se realiza una linfadenectomía laterocervical bilateral seguido de yodoablación. A pesar de ello, en el rastreo corporal total posterior se sigue evidenciando captación cervical, ganglionar locorregionales y a nivel pulmonar por lo que a los 6 meses, se realiza otra radioablación y se aumenta la dosis de levotiroxina con el objetivo de anular la TSH. Control posterior en el que únicamente quedan restos yodocaptantes en el lecho quirúrgicos pendientes de revaloración quirúrgica.

Conclusión

Aunque las neoplasias tiroideas son una patología infrecuente en la edad pediátrica, los nódulos tienen mayor probabilidad de malignidad que en adultos (22-26% vs 5-10%). El tamaño del nódulo sólo no predice la malignidad. Está indicada PAAF en nódulos >1 cm y en menores con características ecográficas de sospecha. Sin embargo, en la edad pediátrica posee una mayor incidencias de recaídas, por lo que precisa de seguimiento estrecho. Pese a que el subtipo papilar presenta un comportamiento poco agresivo, el subtipo esclerosante difuso tiende a recidivar con frecuencia, como ocurre en nuestro paciente. La frecuencia en cuanto a los distintos subtipos de tumores en nuestra muestra no es representativa de lo descrito en la literatura, ya que ambos casos han resultado subtipos poco frecuentes.

SP2/d2d3-244 Tiroides

FUNCION TIROIDEA DE LOS NIÑOS PEG PERIODO LACTANTE. DIFERENCIAS Y SEMEJANZAS CON NIÑOS SANOS Y PREMATUROS

Fernandez Gonzalez, I.[1], Maeso Mendez, S.[2], Sarasua Miranda, A.[2], Del Hoyo Moracho, M.[2], Lorente Blazquez, I.[2], Diez Lopez, I.[3].

[1] UPV/EHU Pediatría, Vitoria. [2] OSI Araba - HU Araba - Pediatría, Vitoria. [3] OSI Araba - UPV/EHU - Pediatría, Vitoria.

Introducción y objetivo

Hasta un 50% de los niños nacidos PEG no realizan un correcto catch-up a los 2 años. Esto conlleva repercusiones auxológicas y metabólicas, entre las que se encuentran las que integran el síndrome metabólico. En un estudio previo, comprobamos que, en niños nacidos PEG con diferente catch-up, había diferencias, tanto en la concentración plasmática de adipokinas, como en los parámetros bioquímicos relacionados con este síndrome. Un elemento importante para el desarrollo del lactante es la función tiroidea, ya que va condicionar la madurez cerebral. Se conoce con los niños PEG tienen mas incidencia de TDAH y otros problemas psicomotores/conductales. El objetivo de este estudio es presentar por primera vez una valoración pormenorizada de la función tiroidea de los niños PEG en los 2 primeros años de vida y compararla con publicaciones españolas de función tiroidea de lactantes que utilicen la misma metodología cuantitativa de laboratorio.

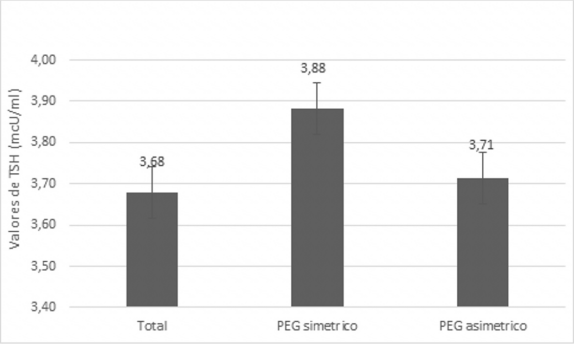
Material y métodos

Cohorte de 105 casos PEG 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 Abbott Diagnostics. 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). El análisis estadístico incluyó el coeficiente de correlación de Pearson se han empleado pruebas de comparación de medias de contraste bilateral como la U de Mann Whitney (SPSS Statistics v24). Comparativa con resultados niños sanos Zaragoza (Cortes-Blanco AEP 1999) y Barcelona (Ares Segura S RevEspEndPed 2014)

Resultados y conclusión

Se ha calculado el coeficiente de correlación entre los valores de TSH en sangre y la semana de nacimiento del recién nacido PEG, siendo el resultado de -0,19. Esto implica que existe una relación inversa entre los valores de TSH en sangre y la edad gestacional al nacimiento del recién nacido PEG; es decir, a medida que aumenta la edad gestacional con la que nace el niño PEG, los valores de TSH en sangre tienden a ser menores. no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en sangre entre los recién nacidos PEG a término y los recién nacidos PEG prematuros de nuestra muestra ($p > 0,05$). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH de los niños PEG medidas entre los 3 meses y 2 años de vida y la simetría de sus medidas antropométricas ($p>0.05$). Es decir, no podemos decir que los recién nacidos PEG simétricos tengan diferentes valores de TSH

en sangre que los recién nacidos PEG asimétricos. No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH en sangre de los recién nacidos PEG menores de 6 meses de nuestra muestra y los niños sanos zaragozanos entre 1 – 6 meses (p>0,05). En cambio, sí que se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH en sangre de los niños PEG mayores de 6 meses de nuestra muestra y los niños sanos de otros estudios entre 6 meses y 4 años de edad (p<0,05).



SP2/d2d3-245 *Tiroides*

HIPERTIROIDISMO NO AUTOINMUNE EN LA INFANCIA

Lázaro, I.[1], Arteche, A.[1], Martínez, M.D.[1], Martínez, C.[1], Garzón, L.[1], Moreno, M.[1].

[1] Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

Desde 1982 se han descrito casos en la literatura de hipertiroidismo primario en los que no se encuentra evidencia de autoinmunidad y sí una variante activadora en el gen del receptor de TSH (sobre todo a nivel del exón 10 que codifica la región transmembrana del receptor) # OMIM 609152. Desde entonces se están describiendo más variantes a este nivel responsables de producir un hipertiroidismo no autoinmune que puede aparecer de forma familiar transmitiéndose con herencia autosómica dominante o de forma esporádica, siendo más frecuente el primero de ellos.

Descripción del Caso / Evolución

Niño de 3 años y 7 meses, recién nacido a término, pequeño para edad gestacional, con antecedentes familiares de madre con hipertiroidismo transitorio. En seguimiento en Nefrología por reflujo vesicoureteral grado V y displasia renal derecha con anulación funcional, al que se realiza nefrectomía derecha a los 3 años y 2 meses por hipertensión arterial de mal control pese a tratamiento médico con amlodipino y propranolol. Inicia seguimiento en Endocrinología por aparición de síntomas de hipertiroidismo en los 2 meses previos (insomnio, diarrea y pérdida de peso). En la exploración inicial destaca escaso panículo adiposo, peso 13.6 kg (p13, -1.13 DE), talla 102.6 cm (p63, 0.35 DE), IMC: 12.92 kg/m2 (p5, -1.73 DE), bocio difuso visible con el cuello en extensión y en posición normal, temblor distal, taquicardia (145 latidos por minuto) e hipertensión arterial pese a tratamiento (140/88). Hipertiroidismo primario en la analítica inicial: TSH G(p. I486M)). Se trata de una variante no descrita previamente en las bases de datos pero sí hay descrito en la literatura un paciente con hipertiroidismo no autoinmune autosómico dominante con una variante en la misma posición aminoacídica. Se cataloga como probablemente patogénica no heredada por vía materna, pendiente estudio del padre, aunque al ser asintomático, es probable que se trate de una mutación de novo. Actualmente recibe tratamiento con metimazol a 0,5mg/kg/día en espera de tratamiento definitivo.

Conclusiones / Recomendaciones

Debe sospecharse hipertiroidismo de origen genético en todos aquellos casos de hipertiroidismo primario con autoinmunidad negativa, sobre todo si existe historia familiar positiva. La edad de aparición es variable en la forma familiar y más precoz, incluso neonatal en la forma esporádica. Está indicado el estudio de familiares de un caso índice aunque estén asintomáticos para detectar hipertiroidismo en fase presintomática. En ambas formas está indicado el tratamiento definitivo dado que suele existir un bocio con crecimiento progresivo y la enfermedad recurre al retirar el tratamiento farmacológico.

SP2/d2d3-246 *Tiroides*

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PEDIATRÍA

Murillo Vallés, M.[1], Valls Llussà, A.[1], Aguilera Riera, C.[1], García Martín, M.A.[1], Bel Comós, J.[1], Granada Ybern, M.L.[1].

[1] Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HTsub), hipertirotropinemia con niveles de T4libre (T4L) normales, es un motivo de derivación frecuente a las consultas de Endocrinología Pediátrica. Comúnmente asociado al sobrepeso/obesidad, a pesar de que no parece tener efectos deletéreos en el crecimiento ni en el desarrollo. La mayoría de los pacientes normalizan los valores de TSH en los siguientes meses siendo un pequeño porcentaje los casos que evolucionan a hipotiroidismo, la mayoría autoinmune.

Objetivos

Conocer las características de los pacientes pediátricos controlados por HTsub en un hospital de tercer nivel y valorar su evolución.

Métodos
Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes seguidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica entre 2014-2018 por HTsub. Criterios de inclusión: edad 2-18 años, analítica con TSH entre 5-10µUI/mL y T4L entre 0.7-1.48ng/dL y al menos otra analítica posterior con intervalo mínimo de 3 meses (seguimiento 6-24 meses). Criterios de exclusión: menores de 2 años de edad, toma de fármacos que puedan alterar los niveles de TSH (anticonvulsivantes, antipsicóticos, glucocorticoides…), síndromes con predisposición a hipertirotropinemia (Sd Down, pseudohipoparatiroidismo) o procesos intercurrentes en el momento de la analítica. Todos los pacientes provienen de nuestra área, zona suficiente en yodo. A los pacientes se les realiza una exploración física valorando talla, peso, IMC y bocio; analítica con TSH, T4L, anticuerpos anti-peroxidasa y antitiroglobulina y ecografía tiroidea si precisa. Según la evolución analítica, clasificamos a los pacientes en 3 grupos: Grupo 1, normalización de la TSH sin tratamiento durante el seguimiento; Grupo 2, persistencia del HTsub con autoinmunidad negativa y Grupo 3, inicio de tratamiento con tiroxina por TSH >10µUI/mL o 5-10µUI/mL con autoinmunidad positiva. Se realiza estudio estadístico según SPSS.12.0.

Resultados
Se recogen 65 pacientes (51,6% niñas, edad media de 7.3±3.39años). Valores medios de TSH: 6.98±1.15µUI/mL y T4L: 1.13±0.18ng/dL. Motivo de estudio tiroideo: estancamiento pondoestatural 15.3%, obesidad 12,3%, astenia 10,7%, otros 18,4%, rutina 43%. Un 12,3% presenta antecedentes de patología familiar tiroidea. Según evolución en siguientes analíticas, clasificamos en Grupo 1 al 67.6% de los pacientes (n: 44), en Grupo 2 al 21,5% (n: 14) y en Grupo 3 a un 10,7% (n: 7), 85% con autoinmunidad positiva en este grupo. El valor medio de TSH al inicio del estudio en los 3 grupos es de 6,74µUI/mL, 7,2µUI/mL y 8µUI/mL respectivamente, con diferencias significativas entre grupos (ver tabla). Realizamos una curva ROC para buscar un punto de corte que pueda discriminar entre Grupo 1 y 3 al inicio, encontrando un valor óptimo con TSH >8.1µUI/mL (sensibilidad: 57.14%; especificidad 93.18%, AUC 0.765±0.107). El valor medio de T4L entre grupos no es diferente al inicio ni durante el seguimiento.

Conclusiones:
-El 89,1% de nuestros pacientes normaliza/mantiene la TSH durante el seguimiento, sólo un 10,7% precisa inicio de tratamiento, datos similares a otros estudios. -Un nivel de TSH >8.1µUI/mL en un paciente con HTsub sería un buen marcador de probable progresión a hipotiroidismo y por lo tanto de valoración por especialista, punto de corte similar al propuesto en otros estudios.

Tabla. Características clínicas y de laboratorio entre grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
N (%)	44 (67,6%)	14 (21,5%)	7 (10,7%)	
Mujeres (%)	51.2%	42.9%	71.4%	N.S.
Edad al inicio (años)	6.98±3.74	7.8±3.0	8.25±1.0	**N.S.**
IMC-DE al inicio	-0.18±1.38	0.6±1.64	0.06±0.9	**N.S.**
TSH al inicio (µUI/mL)	6.74±0.99	7.2±1.14	8.06±1.53	0.012
T4 libre al inicio (ng/dL)	1.16±0.17	1.11±0.20	0.99±0.13	**N.S.**
TSH (µUI/mL) seguimiento	3.64±1.18	6.66±1.52	11.96±4.11	0.001
T4 libre (ng/dL) seguimiento	1.09±0.16	1.03±0.18	0.98±0.27	**N.S.**
Autoinmunidad positiva (%)	0%	0%	85%	0.001

N.S.: no significativo

SP2/d2d3-247 *Tiroides*
HIPOTIROIDISMO TERCIARIO CON DISFAGIA: ¿UNA SOLA ENFERMEDAD?
Martínez Del Río, C.[(1)], Pérez Rodríguez, O.[(1)], Vecino López, R.[(1)], Arias Vivas, E.[(1)], Rodríguez Hermida, D.[(1)], López De Lara, D.[(1)], Fenollar Cortés, M.D.[(1)], Cotarelo Pérez, M.D.[(1)], Pérez De Nanclares Leal, G.[(2)].

[(1)] Hospital Clínico San Carlos, Madrid. [(2)] Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Vitoria-Gasteiz.

Introducción
La tirotoxicosis es la conjunción de manifestaciones clínicas derivadas de la exposición de los tejidos a cantidades excesivas de hormona tiroidea. En pediatría generalmente se debe a enfermedad de Graves-Basedow o a tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto). Más raros son nódulos tiroideos hiperfuncionantes y tirotoxicosis facticia. Otras causas son excepcionales, entre ellas la que describimos en nuestro caso.

Descripción del caso
Niña de 11 años remitida desde gastroenterología pediátrica tras hallazgo de disfunción tiroidea en analítica realizada por estudio de disfagia. Relata pérdida de peso de 3 kg en 2 semanas coincidiendo con nula ingesta por disfagia a sólidos de instauración subaguda. Realizados panendoscopia oral con análisis biópsicos orientados a descartar esofagitis eosinofílica entre otros, pero sin patología que justifique sus manifestaciones. Tiene historia psiquiátrica/psicológica no especificada desde hace años que ocasionalmente ha requerido tratamiento. No hay antecedentes de patología tiroidea familiar En la anamnesis realizada tras recibirse los resultados analíticos refiere patrón de sueño de 10 horas diarias alternando con episodios de incontables interrupciones nocturnas. Inquietud e hipercinesia diurna y temblor. Ritmo intestinal 1 vez/día sin diarrea. En exploración (11a7m) presenta FC 85 lpm, TA120/65 Peso: 32 kg (p10, -1.31 DE). Talla: 147 cm (p32, -0.49 DE). IMC: 14.81 % (p9, -1.39 DE). Tanner III. No exoftalmos ni alteración

de la convergencia ocular, no bocio. La analítica inicial presenta TSH 2.45 uIU/mL (0.38 - 5.33) T3 LIBRE 5.16 pg/mL (2.5 - 3.9) y T4 LIBRE 28.26 pg/mL (5.8 - 16.4) que repetidas muestran el mismo patrón (TSH 4.88 uIU/mL, T3 LIBRE 8.26 pg/mL y T4 LIBRE/Suero 23.14 pg/mL). Se descartaron ingesta de biotina y levotiroxina y se confirmaron dichas alteraciones usando técnica RIA y otro ensayo ELISA distinto al de nuestro laboratorio. El estudio completo de autoinmunidad tiroidea es negativo. En la ecografía tiroidea no se aprecia bocio ni otras alteraciones. Tampoco se detectan alteraciones en los genitales internos que apoyaran el diagnostico de estruma ovarii. El estudio gammagráfico tiroideo con Tc99 muestra un tiroides de tamaño normal con captación homogénea del radiotrazador por el parénquima glandular sin captaciones ectópicas abdominopélvicas. Para descartar lesión orgánica del área selar se solicita RMN craneal y no hay alteraciones morfológicas ni de señal significativas, tallo hipofisario con tamaño y orientación normales y neurohipófisis en su posición habitual. Región hipotalámica sin hallazgos patológicos. Secuencialmente presenta tiroideas con elevación de TSH sin cambios significativos en T3 y T4libres respecto de los ya descritos (TSH 7.19 uIU/mL (0.38 - 5.33) T3 L 9.10 pg/mL (2.5 - 3.9) T4 L 24.29 pg/mL (5.8 - 16.4). Con todos estos hallazgos se solicita estudio genético orientado hacia resistencia hipofisaria de hormonas tiroideas, pendiente Durante el tiempo de estudio no se ha realizado tratamiento específico. Ha presentado mejoría clínica espontanea con desaparición de las alteraciones conductuales, recuperación del patrón de sueño normal, adquiriendo ganancia ponderal y normalización alimentaria con desaparición de disfagia.

Conclusiones

En la resistencia a hormonas tiroideas, la afectación es más severa en la hipófisis que en los tejidos periféricos. Debido a ello la clínica típica es la propia de la tirotoxicosis en distinto grado. Existe la posibilidad de variaciones de la resistencia a nivel periférico, lo que posibilita la presencia de síntomas de hipotiroidismo en algunos tejidos. Existen casos descritos de disfagia e hipotiroidismo en edad pediátrica sin bocio debido a la alteración en la peristalsis esofágica por el déficit de levotiroxina. La disfagia presentada nos plantea la duda clínica acerca de si ha podido ser hallazgo incidental en un paciente con alteración conductual o ser un síntoma de hipotiroidismo local a nivel esofágico.

SP2/d2d3-248 *Tiroides*

INFLUENCIA DE FACTORES PERINATALES SOBRE LOS NIVELES DE TSH EN LA PRUEBA DEL CRIBADO NEOANATAL: EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

González Irazabal, Y.[1], Hernández De Abajo, G.[1], Ferrer Lozano, M.[2], Vara Callau, M.[3], De Arriba Muñoz, A.[2], Labarta Aizpún, J.I.[2].

[1] Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2] Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [3] Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. , Zaragoza.

La incidencia del hipotiroidismo primario congénito ha aumentado en los últimos años y se ha relacionado con la disminución del nivel de corte y con factores epidemiológicos perinatales. Se discute la rentabilidad de la segunda determinación de TSH en RN prematuros para la detección de hipotiroidismos primarios de aparición tardía. El valor de TSH neonatal es un indicador sensible del estado nutricional de yodo en el embarazo y recién nacidos (RN).

Objetivo

Estudiar los niveles de TSH en el cribado neonatal, conocer la influencia de factores perinatales, evaluar la presencia de deficiencia de yodo y evaluar la rentabilidad de la segunda determinación de TSH en prematuros.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional de los niveles de corte de TSH en el cribado neonatal en un centro de referencia para Aragón y La Rioja durante un periodo de 10 años (enero 2010- diciembre 2019). Se ha estudiado la influencia de la edad gestacional (EG), peso, sexo, gemelaridad y edad materna; rentabilidad de la segunda determinación para la detección de elevaciones tardías de TSH en RN < 36 semanas y/o gemelaridad monocorial y prevalencia de deficiencia de yodo (porcentaje TSH > 5 mUI/mL). Estadística descriptiva e inferencial para un nivel de significación de $p<0.05$.

Resultados

Se han analizado 135.495 muestras. Los niveles de TSH (uU/mL) en función de EG fueron: < 33 semanas: 1.82 ± 1.41; 33-35 semanas: 2.21 ± 1.66; 35-37 semanas: 2.23 ± 1.59; 37-42 semanas: 2.15 ± 1.48; > 42 semanas: 2.08 ± 1.45 siendo los niveles TSH en prematuros < 33 semanas menores significativamente. Los niveles de TSH en función del peso RN fueron: < 1000 g (n 380): 1.7 ± 1.66; 1000-2500 g (n 10.577): 2.47 ± 1.77; 2500-3500 g (n 86.458): 2.15 ± 1.47; > 3500 g (n 37.766): 2.06 ± 1.44 y los niveles de TSH varían significativamente entre los cuatro grupos de peso. Los niveles de TSH en varones (n 69.014) fueron de 2.28 ± 1.54 y en mujeres (n 65.434) de 2.01 ± 1.43 existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Los niveles de TSH en embarazos gemelares (n 5325) fueron de 2.37 ± 1.67 y en embarazos simples (n 80798) de 2.13 ±

1.48 existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Los niveles de TSH en función de la edad materna fueron: < 35 años (n 66214): 2.13 ± 1.55 y > 35 años (n 29247): 2.12 ± 1.55; < 40 años (n90929): 2.13 ± 1.55 y > 40 años (n 4532): 2.11 ± 1.56 no existiendo diferencias entre los grupos de edad. El porcentaje de casos con TSH > 5 uU/mL fue de 3.5% en toda la muestra y por provincias fue de 3.6% en Huesca, 3.7% en Zaragoza, 5.3% en Teruel y 1.8% en La Rioja. Analizando la muestra total por periodos anuales se observa en un incremento: 2010 (4.2%), 2011 (3.9%), 2012 (4.1%), 2013 (3.3%), 2014 (4.6%), 2015 (5.1%), 2016 (6.3%), 2017 (5.7%), 2018 (6.2%) y 2019 (6.8%). Se ha realizado 2ª determinación de TSH por EG < 36 semanas y/o gemelaridad monocorial en 3755 RN y se han detectado 4 casos de hipotiroidismo primario por elevación tardía de la TSH con la primera determinación normal (prevalencia de 1/939 casos).

Conclusiones

La prematuridad y la gemelaridad son factores determinantes de los niveles de TSH en la prueba del talón. Otros factores influyentes son el peso y el sexo. Se demuestra la presencia de deficiencia leve de yodo en nuestra área a lo largo de los últimos 10 años. La realización de una segunda determinación en prematuros se ha mostrado útil para detectar formas de hipotiroidismos de aparición tardía.

SP2/d2d3-249 *Tiroides*

MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN ADOLESCENTE CON ENFERMEDAD DE GRAVES

Portela Liste, A.[(1)], Ontoria Betancort, C.[(1)], García De Pablo, I.[(1)], Diaz Martin, C.[(1)], Fernadez Longarela, E.[(2)].

[(1)] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. [(2)] Centro de Salud de Llanes, Llanes.

Introducción

La enfermedad de Graves (EG) es infrecuente en pediatría, si bien es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la infancia. El cáncer de tiroides es muy infrecuente en Pediatría (prevalencia de 10/100.000), siendo el carcinoma papilar es el más frecuente (presentando mayor incidencia en adolescentes y en mujeres). Se ha visto un incremento del riesgo de cáncer diferenciado de tiroides en pacientes con niveles de TSH elevados de manera mantenida (como ocurre en las tiroiditis autoinmunes) por posible estimulación de la célula folicular. Se presenta el caso de una adolescente con EG con mal control de la enfermedad, a la que se realiza tiroidectomía total, presentando como hallazgo incidental en la anatomía patológica post-quirúrgica, un microcarcinoma papilar de tiroides (diagnóstico relativamente frecuente en piezas quirúrgicas de adultos con misma patología y sin sospecha clínico-analítica previa de carcinoma).

Descripción del Caso

Adolescente de 13 años remitida por clínica de un mes de evolución consistente en nerviosismo, temblor, “ojos saltones” y bocio. No antecedentes personales de interés. Tía materna: hipotiroidismo primario autoinmune. EF: Hipertensión y taquicardia. Destaca exoftalmos y bocio grado 3. Palpación: bocio simétrico, homogéneo, sin nódulos palpables. Temblor distal. Resto de la EF anodina. Estudio inicial: TSH suprimida con T4l y T3l elevadas, TSI positivos, TPO negativos. Ecografía tiroidea: glándula aumentada de tamaño, sin nódulos, con notorio aumento de la señal doppler en relación con hiperperfusion. Dados resultados compatibles con EG, se inicia tratamiento con Tiamazol y propranolol citando para controles posteriores.

Evolución y Conclusiones

Durante el seguimiento la paciente presenta mal cumplimiento terapéutico, persistiendo hipertiroidismo franco y aumento del bocio. Además, presenta oftalmopatía severa. Por todo ello, tras 8 meses sin lograr buen control hormonal, oftalmopatía severa y bocio de gran tamaño, se realiza tiroidectomía total (Cirugía de adultos con experiencia en tiroidectomía). Post-quirúrgico sin incidencias, no hipoparatiroidismo/hipocalcemia, se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Anatomía patológica: Hiperplasia difusa folicular de tiroides con focos de tiroiditis linfocítica. - Microcarcinoma papilar de tiroides, 1.5 milímetros de medida máxima, intratiroideo, sin evidencia de invasión perineural ni vascular. Tras valorar el caso en Comité de tumores, dado estadío de bajo riesgo (T1a Nx Mx) se decide seguimiento con controles analíticos y ecográficos seriados, así como dosis de levotiroxina necesaria para supresión de TSH. Desde entonces buen cumplimiento terapéutico con TSH en objetivo, T4l normal, tiroglobulina negativa. Ecografía post-quirúrgica: No se identifica tejido glandular tiroideo ni adenopatias cervicales.

Recomendaciones

En niños con EG la primera opción de tratamiento son los fármacos antitiroideos. En casos de mal control, puede indicarse el radio-iodo o cirugía, siendo ésta de elección ante oftalmopatía importante y/o bocio de gran tamaño. La tiroidectomía total debe ser realizada por cirujanos expertos (> 30 tiroidectomías/año) para evitar lesiones del nervio recurrente e hipoparatiroidismo permanente, siendo fundamental el control pre y post-operatorio de los niveles de calcio. Siempre debe analizarse la pieza quirúrgica, pudiendo encontrar lesiones malignas microscópicas (hasta 19% en adultos en tiroidectomía indicada por EG, siendo más frecuen-

te el diagnóstico de carcinoma papilar). Las guías recomiendan distintas opciones terapéuticas según el estadio tumoral, ante microcarcinomas papilares clínicamente insignificantes, los estudios en adultos muestran mínimo riesgo de extensión ganglionar y metástasis. En nuestro caso no se realizó estudio ganglionar, estableciendo seguimiento analítico y ecográfico seriado dado el bajo riesgo de malignización (pequeño tamaño, ausencia de datos de extensión extraglandular) Además, resulta necesario un ajuste preciso de la dosis de levotiroxina, debiendo asegurar un perfecto cumplimiento por parte del paciente. Por lo citado anteriormente, los autores quieren resaltar la importancia del estudio riguroso de la pieza quirúrgica, dada la alta prevalencia en adultos de microcarcinomas papilares asociados a enfermedad de Graves.

SP2/d2d3-250 *Tiroides*

MUTACIÓN DEL GEN TITF1/NKX2-1, C.428G>A , ASOCIADO AL SINDROME CEREBRO- PULMÓN-TIROIDES, A PROPÓSITO DE UN CASO CON ATAXIA E HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO, SIN ALTERACIÓN PULMONAR.

Temboury Molina, C.[1], Villamor Martín, R.[1], Coch Martinez, M.I.[1], García Guixot, S.[1], Moreno Acero, N.[1], Hernandez, B.[1].

[1] Hospital del Sureste, Arganda del Rey.

Introducción

El síndrome cerebro-pulmón-tiroides es un trastorno raro, debido a mutaciones heterocigotas o haploisuficiencia del gen NKX2-1, localizado en la región cromosómica 14q13. Cursa con hipotiroidismo primario, alteraciones neurológicas (trastornos del movimiento, corea), y distrés respiratorio neonatal. El espectro fenotípico es muy variable y suele mejorar clínicamente con la edad, aunque puede cursar con distrés neonatal grave por déficit de surfactante y mala evolución neurológica. También puede asociar otros déficits hormonales.

Caso Clínico

Varón de 4 años, recibido a los 26 días por pruebas metabólicas alteradas (se repitieron) y ser hijo de madre con hipotiroidismo congénito. Exploración normal, TSH: 14,13, T4L: 1,62, Ac. antitiroideos negativos. Ecografía tiroidea normal. Se trató con levotiroxina 12,5 mcg, a los 2 meses 25mcg; a los 2 años 37,5 mcg; a los 3, 5 años 50 mcg. Buen cumplimiento terapéutico y controles adecuados en todo el seguimiento, asintomático desde el punto de vista tiroideo, y sin problemas respiratorios. Perímetro cefálico normal. Peso (p75-90), talla (p25_50). No bocio ni dismorfias. Testes en ascensor. A los 12 meses se derivó a neurología porque no se ponía de pie, se arrastraba y no gateaba, su desarrollo verbal era normal. A los 19 meses sigue con retraso en la marcha y motor grueso. Hace rehabilitación. A los 2 años anda con apoyo, marcha atáxica con aumento base de sustentación. A los 2,5 años inicia la marcha independiente, tiene hiperlordosis lumbar. A los 3,5 años sube y baja escalones, tiene mala coordinación en juegos de pelota. A los 4 años, va a primero de infantil, tartamudea, tiene dificultad en pronunciación, es sociable e impulsivo. Recibe ayuda escolar, marcha autónoma pero atáxica, con flexo extensión de rodillas, corre poco, no salta. Dificultad en motricidad fina y dismetría, no temblores. Tono y fuerza normal. Antecedentes personales: Embarazo normal, madre tratada con levotiroxina con buen control. Parto normal, PRN 3910. Neonatal normal. Pruebas metabólicas alteradas. No otras enfermedades. Vacunas completas. Antecedentes familiares: Madre hipotiroidismo congénito. Torpeza en la infancia, sospecha de miopatía. Tío materno con hipotiroidismo y retraso psicomotor leve. Una hermana de 2 años, con hipotiroidismo congénito, con tiroides in situ (TSH 136 a los 7 días de vida) tratada desde entonces con levotiroxina, bien controlada. Ahora toma 37,5 mcg. Desarrollo pondero estatural normal. No bocio. Neurológico: lenguaje adecuado. Marcha liberada a los 2, 2 años, inestable, con aumento base de sustentación, se cae mucho. Sube escaleras con apoyo, manipulación fina adecuada. Ha tenido episodios de desconexión con caída. EEG normal. Pendiente de resultados de estudio genético. Pruebas complementarias: Hemograma y bioquímica normales, TSH y T4L compensadas con tratamiento. Lactato, amonio, metabolismo calcio y hierro, gasometría, inmunoglobulinas y alfa feto proteína todos normales. CPK 200- 213 U/L., Ac antitransglutaminidasa negativos. Cariotipo normal. Aminoácidos, ácidos orgánicos y mucopolisacaridos, Cobre, Zinc, Plomo, Selenio normales CGH arrays y panel de ataxias congénitas normales Valoración oftalmológica, ORL y cardiológica normales. ECO SNC normal RNM SNC: Espacios perivasculares dilatados de Virchow- Robin de localización atípica sin otras alteraciones. Estudio genético: Se identifica una variante probablemente patológica en el gen NKX2-1 (MIM*600635) c.428G>A, que codifica TITF-1, asociada a síndrome cerebro-pulmón-tiroides, de patrón autosómico dominante y penetrancia variable. Puede asociarse a hipotiroidismo y problemas respiratorios, pues el TITF1 es un factor de transcripción esencial en la embriogénesis del cerebro (ganglios basales), tiroides y pulmón.

Conclusiones

Nuestro caso y sus familiares tienen hipotiroidismo primario y alteraciones neurológicas de gravedad variable. El caso descrito no muestra alteraciones anatómicas cerebrales en las pruebas de imagen, ni otros déficits hormonales, ni alteraciones pulmonares. La variante genética encontrada en NKX2-1, no descrita previamente, se considera probable-

mente patológica. Pendiente de resultados el estudio genético familiar.

SP2/d2d3-251 *Tiroides*

SEGUIMIENTO DE RECIÉN NACIDOS CON TSH ALTERADA EN EL SCREENING NEONATAL DURANTE UN PERIODO DE 3 AÑOS

Ventura Espejo, L.[1], Armero Bujaldon, C.[1], Moratalla Jareño, E.[1], Caimari Jaume, M.[1], Delgado Rodríguez, J.A.[1], Millán Pons, A.R.[1].

[1] Hospital UNIVERSITARIO SON ESPASES, Palma de Mallorca.

Objetivos

Definir el perfil de la población de recién nacidos con screening neonatal de hipotiroidismo congénito (SNHC) alterado y la incidencia de hipotiroidismo congénito (HC) en nuestra comunidad. Valorar el seguimiento realizado por la unidad de Endocrinología Pediátrica en estos recién nacidos. Valorar si el punto de corte de la TSH confirmatoria se debería modificar.

Material y métodos

Análisis descriptivo retrospectivo del seguimiento durante 3 años de los pacientes remitidos a la consulta de endocrinología por SNHC alterado entre 2014-2016. Partimos de un punto de corte con TSH>10µUI/mL en el screening neonatal y con TSH confirmatoria >7,5µUI/mL. Usamos frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de posición central y de dispersión para las cuantitativas. Usamos pruebas y gráficos de normalidad para determinar si las variables numéricas siguen o no una distribución normal. Las variables con distribución normal se expresan mediante media y desviación típica. Las no normales mediante mediana y rango intercuartílico. Consideramos valor de p<0,05 indicador de diferencia significativa. Software estadístico usado para analizar los datos: SPSSv.26.

Resultados

De los 31650 recién nacidos, 85 pacientes (0,27%) fueron remitidos a nuestra consulta por SNHC. Variables analizadas: sexo masculino 67%, peso 2993,4g (±668,3), edad gestacional 38,8 semanas (±2,7), a término 83,6%, parto distócico o por cesárea 58% y problemas periparto 22,2%. La mediana de la TSH a los 7 días de vida fue 12,1µUI/mL (9,2-27,8) y la media de FT4 1,4 ng/dl (±0,4). En el 78,6% no consta si la madre tomó suplemento con yodo durante el embarazo. El 14,1% de las madres presentaban patología tiroidea y 11,4% presentaban diabetes. 34,9% presentaban otros antecedentes familiares de enfermedad autoinmune. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la TSH inicial en este grupo. El 100% de los pacientes con TSH<9µUI/mL fueron diagnosticados de hipertirotropinemia transitoria (HTT). En el 43,5% se observó una normalización de las hormonas tiroideas (HT) antes de los 6 meses de vida y se diagnosticaron de HTT. De estos, el 60% normalizó los valores de HT al mes de vida y el 92,5% a los 6 meses. A los 3 años persisten un 5% de HTT con TSH> 6 µUI/mL y FT4 <1ng/dl. Un 20% fue diagnosticado de HC y un 16,5% de hipotiroidismo transitorio. El número de varones diagnosticados de HC, hipotiroidismo transitorio e HTT fue mayor que el de mujeres. La media de TSH fue mayor en varones tanto en hipotiroidismo transitorio como en HTT. En HC fue mayor en mujeres. En el 48,6% se inició tratamiento. La mediana de TSH inicial es superior en los pacientes que iniciaron tratamiento respecto a los que no (29,1 vs 9,3, p<0,0001).

Conclusiones

La incidencia de HC en nuestra comunidad es de 1/2110, coincidiendo con datos publicados.1 Debemos mejorar la anamnesis con respecto a la suplementación de yodo en el embarazo. Es importante el seguimiento del 5% de pacientes diagnosticados de HTT en los que no se han normalizado las HT. Valorar aumentar el punto de corte de la TSH confirmatoria evitando seguimientos, ansiedad familiar y obtención de analíticas sanguíneas. 2 Existe predominio de varones con SNHC positivo (67%) siendo su media de TSH mayor tanto en hipotiroidismo transitorio como en HTT3

1. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(2):175-187. doi:10.1016/j.beem.2013.05.008 2. Heather NL, Hofman PL, de Hora M, Carll J, Derraik JGB, Webster D. Evaluation of the revised New Zealand national newborn screening protocol for congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(3):431-437. doi:10.1111/cen.13250 3. Cortés-Castell E, Juste M, Palazón-Bru A, Goicoechea M, Gil-Guillén VF, Rizo-Baeza MM. Factors associated with moderate neonatal hyperthyrotropinemia. PLoS One. 2019;14(7):e0220040. doi:10.1371/journal.pone.0220040.

SP2/d2d3-252 *Tiroides*

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LAS HORMONAS TIROIDEAS

González García, A.[1], González De Buitrago Amigo, J.[1], Sánchez Conejero, M.[1], Camarena Pavón, N.[1], Acosta Hurtado, C.[1], Álvarez Mateos, C.[1].

[1] Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

Introducción

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es un trastorno genético caracterizado por la dis-

minución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. Es un cuadro que presenta una gran heterogeneidad clínica, incluso dentro de una misma familia, pudiendo producir tanto sintomatología de deficiencia como de exceso hormonal. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas a partir del estudio por alteración persistente de la función tiroidea.

Descripción del caso

Antecedentes personales: Embarazo, parto y período neonatal normal. Pruebas metabólicas normales. Desarrollo ponderoestatural normal. En seguimiento por Neuropediatría y Digestivo por vómitos cíclicos y por Salud Mental por problemas de conducta. Antecedentes familiares: Madre diagnosticada de síndrome de Refetoff a los 9 años, no habiéndose realizado estudio genético orientado y sin tratamiento farmacológico actualmente. Enfermedad actual: Niña de 3 años derivada a la consulta de Endocrinología pediátrica por alteración de la función tiroidea, presentando en varios controles analíticos valores aumentados de T4L y T3 con TSH normal o ligeramente elevada. Estudio de autoinmunidad tiroidea negativo (Anticuerpos antitiroglobulina, antiTPO y TSI). La describen como muy activa y sin ningún tipo de sintomatología, salvo episodios ocasionales de vómitos cíclicos y algunos problemas de conducta que presentó en relación con inicio de guardería hace unos meses. Exploración física en la primera consulta: Peso: 17,9 kg (+1,41DE). Talla: 96,6 cm (-0,25DE). TA: 103/66 mmHg. FC: 133 lpm. Fenotipo normal. No bocio. Auscultación cardiopulmonar normal. Exploración por aparatos normal. Tanner I.

Evolución

Ante la elevación persistente de los valores de hormonas tiroideas con TSH no suprimida (tabla 1), junto con el antecedente materno, se solicita estudio del gen THRB (receptor beta para hormonas tiroideas), obteniéndose como resultado una mutación en el exón 8 de dicho gen, consistente en c.749T>C; p.Ile250Thr, presente también en la madre, lo que confirma la sospecha diagnóstica de síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. En las sucesivas revisiones en consulta llama la atención que la paciente presenta valores de frecuencia cardíaca mantenidos en torno a 130 lpm, por lo que se deriva a Cardiología pediátrica para valoración por su parte y considerar iniciar tratamiento con β-bloqueantes.

Tabla 1. Evolución de los valores de función tiroidea

	Enero/2019	*Febrero/2019*	*Marzo/2019*	*Diciembre/2019*	Rango normalidad
T4L	3,08	3,21	2,91	2,82	0,85-2 ng/dl
T3			6,99	5,91	2,57-4,43 pg/ml
TSH	2,58	3,66	7,55	3,69	0,85-6,5 µU/ml

Conclusiones

La forma clásica y más frecuente del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas se debe a mutaciones en el gen THRB, que codifica uno de los dos tipos de receptor nuclear de T3, el TRβ. En la mayoría de los casos presenta una herencia autosómica dominante. La gran variedad de manifestaciones clínicas que presenta se debe a que la T3 actúa a través de varios tipos de receptores nucleares, los cuales no están distribuidos de forma homogénea por los tejidos, por lo que la clínica variará en función del grado de alteración de cada receptor. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el bocio y la taquicardia. En niños se asocia con trastornos de hiperactividad, problemas de aprendizaje y retraso del lenguaje. Aunque la mayoría de los pacientes no van a requerir tratamiento, en los casos de taquicardia puede ser necesario el uso de β-bloqueantes y, en los pacientes con signos de hipotiroidismo, el uso de levotiroxina. En algunos casos de hipermetabolismo se ha utilizado el derivado acético de la T3 (TRIAC). Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha, por lo que deberemos tenerlo siempre en mente al objetivar valores elevados de hormonas tiroideas con TSH no suprimida, siendo necesario el estudio genético para confirmar el diagnóstico.

SP2/d2d3-253 *Tiroides*

SINDROME DE RESITENCIA A HORMONAS TIROIDEAS: A PROPOSITO DE CUATRO CASOS FAMILIARES

Santos Mata, M.A.[1], Macias Lopez, F.J.[1], Varela Sanz, A.[1], Moreno, J.C.[2].

[1] Hospital Universitario SAS Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. [2] INGEMM . Laboratorio Molecular Tiroides. La Paz, Madrid.

Introducción

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RTH), tiene una prevalencia de 1 por 50.000 RN. Se trata de un grupo de trastornos genéticos que condicionan disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. Suele ser Autosómica dominante, y se caracteriza por presentar niveles elevados de hormonas tiroideas circulantes libres (T3L y T4L) con concentraciones de tirotropina (TSH) normales, o discretamente elevadas. El 85% de los casos se debe a mutaciones del receptor nuclear de T3(TRB) , si bien también lo originan anomalías en el transporte o en la desyodasas . El signo clínico más frecuente, es el bocio, aunque en la infancia en un 70% de los casos pueden presentar TDAH.

Descripcion casos

Presentamos cuatro niños con mutaciones en el gen THRB de los cuales 3 presentan mutación patogénica no descrita y patrón de herencia familiar

Caso1: Niño 14 años con TDAH en tratamiento con Metilfenidato, que en analítica se aprecia TSH 6,33 mcUI/ml y T4: 2,2ng/ml AF: Padre se detecta elevación de TSH y t4 libre . Exploración: P: 59Kg (0,04DS), T:173cm(0,98DS), IMC 19,7Kg/m2(0,98 DS), exploracíon normal, salvo bocio grado 2. Tanner 4. Exámenes complementarios(EC): TSH 6,33 mcUI/ml , T4L 2,2ng/ml , T3L 6pg/ml. Tiroglobulina 0,8 ng/ml, Ac antiTG: 405 UI/ml, Ac. AntiTPO 41 UI/ml. TSI negativos. Subunidad alfa libre: <0,3mUI/ml, SHBG: 28 nmol/l. Ecografía Tiroides: Tiroides aumentado de tamaño. Ecogenicidad heterogénea . Vascularización aumentada . Gammagrafía tiroides: Bocio difuso hipercaptador. RNM Hipófisis : normal. E. Cardiológico: normal Estudio molecular: Se observa alteración genética c.1348C>T; p. (Leu450Phe), en heterocigosis en el exón 10, compatible con (RTHβ), debida a mutación en el receptor THRb. Dicha mutación se ha encontrado en elpadre, tio y tia paterna asi como primo paterno Caso 2: Niño 6 años , primo del reportado anteriormente, que es derivado ante sospecha de SRHT. AF: padre bocio multinodular , DM tipo1 y SRHT. Exploración: Peso: 24,6 kg(+0,51 DS) T: 120,5cm(+0,68 DS) IMC: 16,9 kg/m2(+0,23 DS) .Exploración normal. EC: TSH: 2,16 mcUI/ml, T4L:1,5 ng/ml, T3L: 5 ng/ml, Ecografía tiroidea, RNM, EKG: normal. Se detecta misma mutación descrita anteriormente, que portaba su padre, primo y otro tío con Diabetes tipo1y Bocio Caso 3: Niño de 10 meses con elevación de TSH y T4. AF: madre con sospecha de SRHT, bocio grado 2, , tía materna y sobrina con sospecha SRHT. AP: sin interés. Exploración: edad: 0,85 años, peso: 9,8 kg(0,09DS) talla: 72cm(-0,69DS) IMC: 18 kg/m2(0,64DS) exploración normal . Exámenes complementarios: TSH: 6 mcUI/ml, T4L: 2,3 ng/ml, T3lL 5 pg/ml, TG: 9ng/ml, SHBG: 29 nmol/l. Ecografía tiroidea ,EKG, RNM de Hipófisis: normal. Se observa alteración genética c.1348C>T; p. (Leu450Phe), en heterocigosis en el exón 10. Compatible con (RTHβ), debida a mutación en el receptor THRB. Mutación presente en familiares Caso 4: Niña de 2 años remitida por t4 elevada con TSH normal. AF: sin interés. AP: sin interés. Exploración. Peso: 12,8 kg(P: 45) talla: 92cm(P: 89) No bocio. Resto exploración normal. EC: TSH: 3,7 mcUi/ml, T4: 2,44 ng/ml, T3L: 8,2pg/ml, TG: 42 ng/ml, Ac negativos. Eco de tiroides y RNM hipófisis: normal. Estudio Genético: variante c1313G>A(PArg438HIs) en el gen THRB Evolución: Todos permanecen sin precisar tratamiento hasta la actualidad.

Conclusiones

El SRHT presenta fenotipos clínicos muy variables, pudiéndose caracterizar por hipo- o hiperfunción de la glándula tiroides, siendo fundamental el reconocimiento de dicha patología, ya que su diagnóstico, manejo y seguimiento difiere de otras formas de disfunción tiroidea. El diagnóstico definitivo nos lo dará el estudio genético, permitiendo una adecuada interpretación en pacientes y familiares , así como tratamientos innecesarios. En nuestra serie solo un paciente presento TDAH.

SP2/d2d3-254 *Tiroides*

SUSCEPTIBILIDAD HEREDITARIA A PATOLOGÍAS ENDOCRINAS EN EL SÍNDROME DICER1: TUMORACIONES TIROIDEAS, OVÁRICAS E HIPOFISARIAS POR MUTACIONES GERMINALES Y SOMÁTICAS.

Carcavilla, A.[1], Lumbrerás, C.[2], Chueca, M.[3], Itza, N.[1], Alikhani, P.[2], Regojo, R.M.[4], González Casado, I.[1], Moreno Navarro, J.C.[2].

[1] Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. [2] Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid. [3] Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. , Pamplona. [4] Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

DICER1 es un enzima que procesa la maduración de los microRNAs, importantes reguladores de la expresión génica en los tejidos, implicados en proliferación celular y también en oncogénesis. Las manifestaciones endocrinas del síndrome son principalmente tumoraciones tiroideas, ováricas y, recientemente, también hipofisarias. Se describen mayoritariamente pacientes esporádicos, pero también agregaciones familiares que reflejan la existencia del riesgo hereditario en la tumorigénesis.

Objetivos

Describir la patología endocrina en dos familias con sospecha de síndrome DICER1 diagnosticadas a raíz de casos índice pediátricos. Identificar defectos genéticos germinales (hereditarios) y somáticos (privados) de individuos afectos y sanos para determinar la base del riesgo hereditario y de la expresividad clínica de las tumoraciones endocrinas individuales.

Pacientes y métodos

Un total de total de 12 individuos distribuidos en 2-3 generaciones de dos familias, incluidos los casos infantiles índice, se sometieron a variados estudios clínicos y genéticos, incluyendo la secuenciación masiva dirigida (NGS) de ADN germinal y la secuenciación Sanger de ADN tisular proveniente de las piezas quirúrgicas. Resultados: La paciente índice de la Familia 1 padeció un nefroblastoma quístico a los 18 meses de edad, y se diagnosticó de Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT) a los 7 años; su madre, CPT a los 11 años; su tía materna, bocio multinodular (BMN) compresivo intervenido en dos tiempos; el padre y abuelos maternos no presen-

taban patología. La NGS identificó una mutación germinal en heterocigosis en el exón 9 de DICER1 (c.1440_1441delTG; p.G481fsX505) presente en el caso índice, su madre, tía y abuelo maternos. Esta mutación provoca un codón stop prematuro. En los tejidos, se hallaron dos mutaciones missense heterocigotas diferentes en el mismo dominio RNasa IIIb de *DICER1*: c.5438A>G (p.E1813G) en el CPT del caso índice, y curiosamente, la misma mutación somática c.5113G>A (p.E1705K) tanto en el nefroblastoma infantil como en el CPT materno. Posteriormente, el abuelo materno de 85 años presentó nódulos tiroideos mayores de 10 mm y fue tiroidectomizado. El paciente índice de la Familia 2 fue diagnosticado de CPT en el contexto de un BMN a los 8 años de edad. Su madre había sido diagnosticada de BMN y le fue realizada tiroidectomía a los 12 años, y un tumor de células juveniles de la granulosa a los 15, realizándose ooforectomía unilateral. Su tío materno y su bisabuela materna tienen BMN. El paciente índice fue diagnosticado de pubertad precoz central a los 8 años 11 meses (test de GnRH: FSH: 1,68/2,91/3,02/3,14 mUI/ml y LH: 0,90/7,48/8,25/6,41 mUI/ml) y se identificó una lesión compatible con microadenoma hipofisario en la RNM craneal. La pubertad es de lenta evolución y el paciente está en seguimiento estrecho sin tratamiento frenador de momento. La NGS ha identificado la mutación germinal c.1376G>A (p.R459K) en el niño, su madre y tío materno. En el CPT se identificó la mutacion puntual c.5126A>C (p.D1709A), un hot-spot somático conocido en el dominio RNasa IIIB, en el exón 24 de DICER1 en heterocigosis. El estudio tiroideo y ovárico de la madre está en curso, pero el hot-spot es típico de tumores de granulosa juveniles de ovario.

Conclusiones

Las mutaciones germinales de *DICER1* causan riesgo hereditario de tumores benignos o cánceres, siendo su existencia condición necesaria pero no suficiente de expresión clínica. La proliferación tumoral o la oncogénesis tisular necesitan de la aparición privada de una segunda mutación monoalélica en el mismo gen, que suele localizarse en los dominios RNasa más funcionales de la enzima, cuya variable patogenicidad pudiera explicar la disyuntiva tumoral u oncogénica junto al factor tiempo. La pubertad precoz de nuestro paciente, de estar relacionada con el microadenoma hipofisario identificado, podría constituir el primer evento de pubertad precoz atribuible a síndrome *DICER1.*

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Suppl 1)

Autores	Código (ver Índice)
A	
Abarzuza, J.	SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-208, SP2/d2d3-211
Abió Albero, S.	SP2/d2d3-140
Acosta Hurtado, C.	SP2/d2d3-121, SP2/d2d3-252
Aguado Antón, R.	SP2/d2d3-168
Aguayo Cálcena, A.	O1/d2-002
Agudo Montore, P.	SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-143, SP2/d2d3-223, SP2/d2d3-233
Aguilar Gómez-Cárdenas, F.J.	SP2/d2d3-225
Aguilera, C.M.	O1/d2-004, SP2/d2d3-197
Aguilera Riera, C.	SP2/d2d3-246
Ahijado Agudo, J.M.	SP2/d2d3-177
Ahmed Mohamed, L.	SP2/d2d3-205
Alarcón Alacio, T.	SP2/d2d3-179
Alcalde De Alvare, A.D.	SP2/d2d3-215
Alcaraz Romero, A.J.	SP2/d2d3-192
Alcázar Villar, M.J.	SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-221
Alcón, J.J.	O2/d2d3-010, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-142
Alcón, M.	SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-088, SP2/d2d3-196
Aleixandre Blanquer, F.	SP2/d2d3-113
Alija Merillas, M.	SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-054, SP2/d2d3-215
Alikhani, P.	SP2/d2d3-254
Alkadi Fernández, K.	SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-105, SP2/d2d3-108
Alonso Rubio, P.	PP1/d2-034, SP2/d2d3-083
Álvarez Fernández, M.	SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-159
Álvarez Gil, N.	SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-077
Álvarez Mateos, C.	SP2/d2d3-252
Álvarez Mora, M.I.	SP2/d2d3-227
Álvarez Triano, M.	SP2/d2d3-230, SP2/d2d3-232, SP2/d2d3-239
Álvaro Toquero, E.	SP2/d2d3-142
Amat Bou, M.	SP2/d2d3-186
Amil Pérez, B.	SP2/d2d3-063
Andrés Sesma, C.	PP1/d2-033
Andrés, C.	SP2/d2d3-211
Andrés, L.	SP2/d2d3-220
Antolín Mate, M.	O1/d2-007, SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-242
Aragoneses Gallego, A.	SP2/d2d3-051
Araújo Vilar, D.	SP2/d2d3-176
Arcinegas, L.	E1/d2-002, SP2/d2d3-060
Argente, J.	M1/d2-001, O2/d2d3-030, SP2/d2d3-096, SP2/d2d3-177, SP2/d2d3-187, SP2/d2d3-190
Arias Vivas, E.	SP2/d2d3-247
Arias, B.	SP2/d2d3-163, SP2/d2d3-228
Ariza Jiménez, A.B.	SP2/d2d3-086
Arlabán, L.	SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-220
Armadá Maresca, M.I.	SP2/d2d3-171
Armengol, M.	E1/d2-003
Armero Bujaldón, C.	SP2/d2d3-117, SP2/d2d3-199, SP2/d2d3-251
Arribas Montero, I.	SP2/d2d3-150
Arroyo Díez, F.J.	O2/d2d3-017
Arroyo Ruiz, R.	SP2/d2d3-100
Arrudi Moreno, M.	SP2/d2d3-140
Arteche, A.	SP2/d2d3-245
Arteta Sáenz, E.	SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-243
Artola Aizalde, E.	SP2/d2d3-116
Ascaso Matamala, A.M.	SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-180
Ávila Ramírez, L.F.	SP2/d2d3-171
Ayala Solano, M.A.	SP2/d2d3-162
Aza Carmona, M.	O1/d2-001
Azcona San Julián, M.C.	SP2/d2d3-185
Aznar Gracia, L.	SP2/d2d3-082
B	
Baena Diez, N.	SP2/d2d3-123
Bahíllo, P.	PP1/d2-034, PP1/d2-036, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-094
Bailen Vergara, A.	SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-236
Ballester Herrera, M.J.	SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-136, SP2/d2d3-139
Barasoain Millán, A.	SP2/d2d3-237
Barja-Fernández, S.	SP2/d2d3-197
Barreda Bonis, A.C.	O1/d2-001, O2/d2d3-011, O2/d2d3-014, O2/d2d3-027, O2/d2d3-031, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-112
Barreiro Conde, J.	SP2/d2d3-099, SP2/d2d3-229

Leyenda: C = Conferencia; M = Mesa redonda; E = Encuentro con el Experto; O = Comunicación Oral; PP = Póster Premio; SP = Póster estándar. El código continúa con: no sesión/no día (d)-no resumen.

Barrio Ollero, E. O2/d2d3-016
Barrios, V. SP2/d2d3-187
Barros, M. E1/d2-003
Bartolomé Albistegui, M.J. SP2/d2d3-150
Bascuas Arribas, M. O2/d2d3-030
Basso Abad, B. SP2/d2d3-121
Bassols, J. O1/d2-005, O1/d2-006, O2/d2d3-015, O2/d2d3-019, SP2/d2d3-189
Basterra, V. SP2/d2d3-211
Baz Redón, N. SP2/d2d3-242
Beato Víbora, P.I. O2/d2d3-017
Beisti, A. O2/d2d3-010, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-074
Bel Comós, J. O2/d2d3-020, SP2/d2d3-183, SP2/d2d3-246
Belmonte Pintre, Z. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-216, SP2/d2d3-226
Benitez-Ortega, E. SP2/d2d3-193
Benito Sanz, S. O1/d2-001, O2/d2d3-027, SP2/d2d3-157
Bermúdez De La Vega, J.A. SP2/d2d3-238
Bermúdez Guerrero, J.A. SP2/d2d3-238
Berrade, S. O2/d2d3-032, PP1/d2-033, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-185, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-208
Bertholt Zúber, M.L. O2/d2d3-026, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-207, SP2/d2d3-231
Bezanilla, C. SP2/d2d3-237
Bezuidenhout, H. SP2/d2d3-111
Biagetti Biagetti, B. SP2/d2d3-162
Bilbao Gassó, L. SP2/d2d3-093
Blanco Barrio, A. SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-243
Blanco Echevarría, A. SP2/d2d3-184
Blanco Vaca, F. SP2/d2d3-175
Blanco, A. SP2/d2d3-217
Blanco, F. SP2/d2d3-058
Blasco Ventas, A. SP2/d2d3-216
Bondía, J. C2/d2-001
Bonifacio Guillen, A. SP2/d2d3-141
Boria Alegre, A. SP2/d2d3-140
Borrás, V. O2/d2d3-011
Bosch Muñoz, J. SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-053
Bosch, Z. SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-181
Brito, N. SP2/d2d3-217
Bueno Lozano, G. O1/d2-004, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-054, SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-180, SP2/d2d3-197
Buero Fernández, N. SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-096

C

Caballero Del Campo, O. SP2/d2d3-122
Cabanas Rodríguez, P. SP2/d2d3-099, SP2/d2d3-229
Cabello Laureano, R. O2/d2d3-022
Caimari Jaume, M. SP2/d2d3-117, SP2/d2d3-199, SP2/d2d3-251
Camarena Pavón, N. SP2/d2d3-252
Camats Tarruella, N. SP2/d2d3-242
Campos Barros, Á. O1/d2-003, O2/d2d3-011, O2/d2d3-013, SP2/d2d3-159, SP2/d2d3-164
Campos Martorell, A. O1/d2-007, O2/d2d3-009, O2/d2d3-024, O2/d2d3-029, SP2/d2d3-102, SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-162
Campos, A. E1/d2-002, O2/d2d3-032, SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-181
Cancela, V. O2/d2d3-010, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-155, SP2/d2d3-156
Caneda González, J. SP2/d2d3-073
Canelles, S. SP2/d2d3-187
Canestrino, G. SP2/d2d3-093
Cano Estrada, C. SP2/d2d3-095
Cánovas Sánchez, L. SP2/d2d3-104, SP2/d2d3-126
Carcavilla, A. O1/d2-001, O2/d2d3-021, O2/d2d3-027, O2/d2d3-031, PP1/d2-039, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-164
Carceller Benito, F. SP2/d2d3-112
Cardona Hernández, R. SP2/d2d3-098
Carlone Martín, J. SP2/d2d3-059, SP2/d2d3-106
Carmona Ponce, J.D. SP2/d2d3-212
Carmona Pozo, R. SP2/d2d3-098
Carmona Ruiz, M. SP2/d2d3-063
Carrasco Fernández, C. SP2/d2d3-172
Carrasco Torrents, R. O2/d2d3-023
Carrascón González-Pinto, L. SP2/d2d3-103, SP2/d2d3-151
Carrascosa, A. O2/d2d3-009, SP2/d2d3-045
Carreras Badosa, G. O1/d2-005
Carreras González, G. SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-204
Casano, P. O2/d2d3-011, O2/d2d3-023, PP1/d2-040, SP2/d2d3-161
Casas Pérez, M. SP2/d2d3-229
Casiello, A.C. SP2/d2d3-087
Casimiro, D. SP2/d2d3-163, SP2/d2d3-228
Cassorla, F. M1/d2-003
Castaño González, L.A. O1/d2-002
Castañón López, L. SP2/d2d3-122
Castelao, C. SP2/d2d3-197
Castellarnau, E. SP2/d2d3-089
Castel-Ruiz Molinelli, A. SP2/d2d3-192
Casteràs, A. M2/d3-003
Castillo Velilla, I. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-136
Castro Corral, L. SP2/d2d3-117
Castro Feijoó, L. SP2/d2d3-099, SP2/d2d3-215, SP2/d2d3-229

Catalán Lambán, A. SP2/d2d3-185
Celaya, P. SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-108
Cepedano Dans, A. SP2/d2d3-152
Cerdán López, M. SP2/d2d3-217
Cerdán Oncala, S. SP2/d2d3-219, SP2/d2d3-235
Cereijo, R. O2/d2d3-025
Cheaib, M. SP2/d2d3-125
Chowen, J.A. SP2/d2d3-187, SP2/d2d3-190
Chueca, M. PP1/d2-033, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-185, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-208, SP2/d2d3-211, SP2/d2d3-240, SP2/d2d3-254
Cilla Lizarraga, A.L. SP2/d2d3-056
Ciudin, A. E1/d2-003
Civitani, E. SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-088
Clemente, M. E1/d2-002, O1/d2-007, O2/d2d3-009, O2/d2d3-021, O2/d2d3-024, O2/d2d3-029, O2/d2d3-032, SP2/d2d3-102, SP2/d2d3-125, SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-162, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-242
Closa, R. SP2/d2d3-045
Coch Martinez, M.I. SP2/d2d3-250
Collado Pérez, R. SP2/d2d3-190
Coma, A. O2/d2d3-024
Corrales González, A. SP2/d2d3-218
Corredor Andrés, B. SP2/d2d3-051
Corripio Collado, R. SP2/d2d3-123
Costa Alcácer, I. SP2/d2d3-142
Cotarelo Pérez, M.D. SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-247
Criado Vega, E. SP2/d2d3-171
Cristóbal Navas, C. SP2/d2d3-074
Cruz Rojo, J. O1/d2-008, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-110, SP2/d2d3-135, SP2/d2d3-184, SP2/d2d3-201, SP2/d2d3-234
Cuadrado Piqueras, L. SP2/d2d3-074
Cuenca Alcaraz, M.D. SP2/d2d3-113
Cuervas-Mons Tejedor, M. SP2/d2d3-081
Cuesta Herraiz, L. SP2/d2d3-142
Cuscó Fernández, M.J. SP2/d2d3-151

D

Dabad Moreno, M. SP2/d2d3-219, SP2/d2d3-235
Dattani, M.T. M1/d2-002
De Arriba, A. O2/d2d3-010, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-082, SP2/d2d3-088, SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-196, SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-209, SP2/d2d3-222, SP2/d2d3-241, SP2/d2d3-248
De Inocencio Arocena, J. SP2/d2d3-234
De La Camara Moraño, C. SP2/d2d3-086
De La Torre Santos, S.I. SP2/d2d3-170
De La Torre, C. O1/d2-001, O2/d2d3-014, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-120
De La Vega, F. SP2/d2d3-163, SP2/d2d3-228
De Lamas, C. SP2/d2d3-200
De Los Santos Mata, M.Á. SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-198
De Luis Román, D.A. SP2/d2d3-094
De Miguel-Etayo, P. SP2/d2d3-200
De Mingo Alemany, M.C. PP1/d2-038, SP2/d2d3-061
De Mingo Alemany, M.D. SP2/d2d3-215
De Murcia, S. PP1/d2-036
De Nicolás Jiménez, J.M. PP1/d2-035
De Toro Codes, M. SP2/d2d3-126
De Vergas Gutiérrez, J.J. SP2/d2d3-227
De Zegher, F. SP2/d2d3-194
Del Castillo Villaescusa, C. SP2/d2d3-092
Del Hoyo Moracho, M. SP2/d2d3-244
Del Pozo, A. SP2/d2d3-159
Del Pozo, Á. O2/d2d3-011, O2/d2d3-027, SP2/d2d3-157
Delgado Alvira, R. SP2/d2d3-140
Delgado Pérez, J. SP2/d2d3-173
Delgado Rodríguez, J.A. SP2/d2d3-251
Días, P. SP2/d2d3-111
Díaz Aldagalan González, R. SP2/d2d3-074
Díaz Fernández, P. O1/d2-002, O2/d2d3-028, PP1/d2-035, SP2/d2d3-059, SP2/d2d3-106
Díaz Martín, C. SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-210, SP2/d2d3-249
Díaz Pérez, D. SP2/d2d3-117
Díaz Silva, M. SP2/d2d3-194
Díaz Soto, G. SP2/d2d3-091
Díaz, C. SP2/d2d3-076
Diaz, F. SP2/d2d3-111
Díaz, F. PP1/d2-036
Díaz, M. SP2/d2d3-189
Díez Bayona, V. SP2/d2d3-107
Díez López, I. PP1/d2-034, SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-084, SP2/d2d3-155, SP2/d2d3-156, SP2/d2d3-215
Domènech, E. SP2/d2d3-093
Domínguez García, Á. SP2/d2d3-085
Dominguez Riscart, J. SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-095, SP2/d2d3-173
Donoso Sanz, M.D. SP2/d2d3-215
Dorca, J. SP2/d2d3-093
Dorta Luis, I. SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-079
Dubé, J.D. O2/d2d3-018
Durá Travé, T. PP1/d2-033, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-208, SP2/d2d3-240

E

Egea Gil, M.D. SP2/d2d3-104
Escolà Llop, M. SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-154
Escosa García, L. SP2/d2d3-173
Escribano Gómez, L.M. SP2/d2d3-219
Escribano, A. O2/d2d3-032
Escuer Morell, M. SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-053
Espino Aguilar, R. SP2/d2d3-212
Espinosa Segui, N. SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-236
Esteban García, J. SP2/d2d3-150
Esteban Sanz, R. SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-243
Ezquieta Zubicaray, B. O1/d2-008

F

Fábregas, A. E1/d2-002, O2/d2d3-009, SP2/d2d3-125, SP2/d2d3-181
Fano, V. SP2/d2d3-111
Farollch, F. SP2/d2d3-061
Feliu Rovira, A. SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-154
Fenollar Cortés, M.D. SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-247
Fernández Álvarez, P. O2/d2d3-021
Fernández Cancio, M. O1/d2-007, O2/d2d3-027, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-242
Fernández Fernández, M. SP2/d2d3-069
Fernández González, I. SP2/d2d3-244
Fernández Hernández, E. SP2/d2d3-063
Fernández Llamas, M. PP1/d2-035
Fernández Longarela, E. SP2/d2d3-210, SP2/d2d3-249
Fernández Montesinos, A. PP1/d2-038
Fernández Ramos, M. PP1/d2-034, SP2/d2d3-083
Fernández Rodríguez, A.N. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-101
Fernández Rodríguez, M. SP2/d2d3-188
Fernández Rosales, N. SP2/d2d3-055, SP2/d2d3-214
Fernández Ruiz, L. SP2/d2d3-086
Fernández Seara, P. SP2/d2d3-240
Fernández Viseras, I.P. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-198
Fernández, L. SP2/d2d3-089
Ferrández Longás, A. SP2/d2d3-209
Ferrer, M. O2/d2d3-012, PP1/d2-035, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-082, SP2/d2d3-088, SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-220, SP2/d2d3-241, SP2/d2d3-248
Ferrer, N. SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-088, SP2/d2d3-196
Flores Rojas, K. SP2/d2d3-193, SP2/d2d3-200
Floristán Resa, P. SP2/d2d3-107
Folgueira Cobos, C. SP2/d2d3-197
Font Lladó, R. O2/d2d3-015
Fort, J.M. E1/d2-003
Frago, L.M. SP2/d2d3-187, SP2/d2d3-190
Franco Villa, P. SP2/d2d3-170
Franquesa Cervantes, L. SP2/d2d3-204
Freijo Martín, C. O2/d2d3-026, SP2/d2d3-207, SP2/d2d3-231
Fuertes Rodrigo, C. SP2/d2d3-074

G

Gabaldón Fraile, S. SP2/d2d3-141
Gabaldón Pastor, D. SP2/d2d3-243
Gago Martin, R. SP2/d2d3-080
Galán Bueno, L. SP2/d2d3-150
García Aparicio, C. SP2/d2d3-191
García Arumí, E. O1/d2-007
García Beltran, C. O2/d2d3-025
García Bermejo, A. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-077
García Cabezas, M.Á. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-136
García Carreras, J. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-226
García Castellanos, T. O2/d2d3-012, SP2/d2d3-047
García Cuartero, B. SP2/d2d3-203
García De Pablo, I. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-195, SP2/d2d3-210
García Escobar, I. SP2/d2d3-055, SP2/d2d3-214
García García, E. O2/d2d3-022, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-132, SP2/d2d3-143, SP2/d2d3-212, SP2/d2d3-233
García González, J.J. O2/d2d3-018
García González, M.D. O1/d2-008
García Grau, E. SP2/d2d3-123
García Guixot, S. SP2/d2d3-250
García Jiménez, B. SP2/d2d3-183
García Lacalle, C. SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-203
García Martín, M.A. O2/d2d3-020, SP2/d2d3-246
García Miñaur, S. O2/d2d3-027, PP1/d2-039
García Molina, D. SP2/d2d3-104
García Morán, A.M. SP2/d2d3-059
García Navas, P. SP2/d2d3-176
García Nieto, V. SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-195
García Pellegrí, P.E. SP2/d2d3-144
García Piqueras, J. SP2/d2d3-190
García Rastrilla, R. SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-221
García Retortillo, S. O2/d2d3-015
García Revilla, B. SP2/d2d3-192
García Salamanca, Y. SP2/d2d3-100
García Sánchez, I. SP2/d2d3-131
García Ventura, M. SP2/d2d3-209
García Zarzuela, A. SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-090
García, F. SP2/d2d3-163, SP2/d2d3-228

García, L. SP2/d2d3-217
García, T. SP2/d2d3-220
Garde, E. SP2/d2d3-194
Garrido García, E. SP2/d2d3-102
Garrido Ruiz, M. SP2/d2d3-201
Garzón, L. O2/d2d3-011, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-110, SP2/d2d3-133, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-135, SP2/d2d3-184, SP2/d2d3-227, SP2/d2d3-234, SP2/d2d3-245
Gascon Catalán, A. O2/d2d3-016
Gavela Pérez, T. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-169
Gavilán Santos, L.B. SP2/d2d3-214
Gayarre Navarro, J. O1/d2-001
Gayarre, J. PP1/d2-036, SP2/d2d3-111
Gil Hernández, A. SP2/d2d3-197
Gil Poch, E. O2/d2d3-017
Gilabert Martínez, N. SP2/d2d3-218
Gilarte Herrera, C.E. SP2/d2d3-054
Gil-Campos, M. O1/d2-004, SP2/d2d3-193, SP2/d2d3-197, SP2/d2d3-200
Gimeno Sánchez, I. SP2/d2d3-234
Goicoechea Manterola, I. SP2/d2d3-098
Gomes Porras, M. O2/d2d3-013
Gómez Báez, Y. SP2/d2d3-102
Gómez Cano, M.D. SP2/d2d3-133, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-135, SP2/d2d3-234
Gómez Del Barrio, J.A. SP2/d2d3-168
Gómez Díaz, D. SP2/d2d3-118, SP2/d2d3-158, SP2/d2d3-165, SP2/d2d3-224
Gómez Gila, A. O2/d2d3-022, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-132, SP2/d2d3-143, SP2/d2d3-233
Gómez Hoyos, E. SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-094
Gómez Llorente, J.L. SP2/d2d3-055, SP2/d2d3-214
Gómez Pérez, S. SP2/d2d3-230, SP2/d2d3-232, SP2/d2d3-239
Gómez Rodríguez, M.J. SP2/d2d3-133
Gómez Sánchez, E. SP2/d2d3-081
Gómez Vilarrubla, A. O1/d2-005, O2/d2d3-019, SP2/d2d3-189
Gómez, C. SP2/d2d3-229
González Casado, I. E1/d2-001, O1/d2-001, O1/d2-003, O2/d2d3-011, O2/d2d3-013, O2/d2d3-014, O2/d2d3-021, O2/d2d3-031, PP1/d2-037, PP1/d2-039, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-120, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-159, SP2/d2d3-164, SP2/d2d3-254
González Cervera, R. SP2/d2d3-177
González De Buitrago Amigo, J. PP1/d2-035, SP2/d2d3-106, SP2/d2d3-121, SP2/d2d3-252
González Díaz, J.P. SP2/d2d3-165
González Domínguez, Á. SP2/d2d3-095, SP2/d2d3-172, SP2/d2d3-178
González García, A. PP1/d2-035, SP2/d2d3-121, SP2/d2d3-252
González García, C. SP2/d2d3-170
González García, L.G. SP2/d2d3-191
González Gayán, L. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-180
González Germán, M.F. SP2/d2d3-171
González Irazabal, Y. SP2/d2d3-248
González Jimeno, A. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-216, SP2/d2d3-226
González López, F.N. SP2/d2d3-167
González Luis, G. SP2/d2d3-085
González Marín, M.A. SP2/d2d3-071
González Martínez, S. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-101
González Morlà, J. SP2/d2d3-124
González Oliva, E. SP2/d2d3-113
González Pérez De Villar, N. O2/d2d3-013
González Roca, I. SP2/d2d3-103
González Temprano, N. SP2/d2d3-155, SP2/d2d3-156
González Vergaz, A. SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-203
González, T. SP2/d2d3-089
González-Meneses López, A. SP2/d2d3-132
Gonzalo Pascual, H. SP2/d2d3-151
Gorostiaga Allende, L. SP2/d2d3-080
Granada Ybern, M.L. SP2/d2d3-246
Grau Bolado, G. O2/d2d3-028, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-116
Gros Subías, L. O2/d2d3-029
Guadilla Fernández, M.L. O2/d2d3-028
Güemes, M. O2/d2d3-030, SP2/d2d3-157
Guerra Cantera, S. SP2/d2d3-190
Guerrero Fernández, J. O2/d2d3-027, O2/d2d3-031, PP1/d2-037, PP1/d2-039, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-164
Guerrero Rico, A. SP2/d2d3-059
Guerrero, J. E2/d3-003, O2/d2d3-011
Guerriero, C. SP2/d2d3-090
Gutiérrez Buendía, D. O2/d2d3-026, SP2/d2d3-168, SP2/d2d3-231
Gutiérrez Vilar, M. SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-079

H

Heath, K. O1/d2-001, PP1/d2-036, SP2/d2d3-110, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-120, SP2/d2d3-121, SP2/d2d3-164

Heith, K. O2/d2d3-014, SP2/d2d3-109
Hermoso, F. O2/d2d3-011
Hernández Abadía, R. SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-241
Hernández De Abajo, G. SP2/d2d3-248
Hernández Frutos, E. SP2/d2d3-150
Hernández Herrero, M. SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-154
Hernández Tejedor, C. SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-222, SP2/d2d3-241
Hernández, B. SP2/d2d3-250
Hernández, M. SP2/d2d3-045, SP2/d2d3-089
Herranz De La Morena, L. O2/d2d3-013
Herrera Gómez, P. SP2/d2d3-202
Herrero Espinet, X. SP2/d2d3-148
Herrero García, A. PP1/d2-038, SP2/d2d3-061
Herrero, X. SP2/d2d3-181
Hidalgo Sanz, J. SP2/d2d3-046
Hindo Jazrawi, D. SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-221
Huidobro Fernández, B. PP1/d2-034, SP2/d2d3-083

I

Ibáñez, L. O2/d2d3-025, SP2/d2d3-044, SP2/d2d3-189, SP2/d2d3-194
Iglesias, C. O2/d2d3-024, SP2/d2d3-122
Itza Martín, N. E1/d2-001, O1/d2-003, O2/d2d3-011, O2/d2d3-014, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-254
Izquierdo Álvarez, S. O2/d2d3-012
Izquierdo Hernández, B. SP2/d2d3-050

J

Jaimez-Pérez, S. SP2/d2d3-193
Jaulin, J.J. O2/d2d3-016
Jiménez Añón, L. O2/d2d3-020
Jiménez Crespo, B. SP2/d2d3-230, SP2/d2d3-232, SP2/d2d3-239
Jiménez Fernández, E. SP2/d2d3-230, SP2/d2d3-239
Jiménez Montañés, L. SP2/d2d3-050
Jiménez Moreno, M. SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-143, SP2/d2d3-223, SP2/d2d3-233
Jiménez Sahagún, R. SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-094
Jiménez-Castellanos Holgado, L. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-216, SP2/d2d3-226
Jurado-Castro, J.M. SP2/d2d3-200

L

Labarta, J.I. O2/d2d3-010, O2/d2d3-012, O2/d2d3-016, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-196, SP2/d2d3-209, SP2/d2d3-222, SP2/d2d3-241, SP2/d2d3-248
Lacamara, N. SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-105, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-157
Laso Alonso, A.E. SP2/d2d3-191
Lázaro, I. SP2/d2d3-184, SP2/d2d3-245
Lechuga, A. O2/d2d3-011
Lechuga-Sancho, A.M. SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-095, SP2/d2d3-172, SP2/d2d3-178
Ledro Carabaño, C. SP2/d2d3-104
Léger, J. M2/d3-001
Leis, R. O1/d2-004, SP2/d2d3-197, SP2/d2d3-200
Leiva Gea, I. SP2/d2d3-146
Lendoiro Fuentes, M. SP2/d2d3-099, SP2/d2d3-229
León Cariñena, S. PP1/d2-038, SP2/d2d3-061
León, L. O2/d2d3-016
Lerin Martinez, C. SP2/d2d3-186
Lerma, D. O2/d2d3-016
Lezana Rosales, J.M. SP2/d2d3-227
Llamas, S. O2/d2d3-018
Llano Rivas, I. SP2/d2d3-114
Llena Isla, P. SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-053
Llobet Garces, M. SP2/d2d3-186
Llorente Cantarero, F.J. SP2/d2d3-200
Llorente Cereza, M.T. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-180
Llorente Pelayo, S. O2/d2d3-026
Loidi, L. SP2/d2d3-229
Lois Bouzas, T. SP2/d2d3-099
López Andrés, N. SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-054
López Barrena, N. SP2/d2d3-192
López Becerra, Y. SP2/d2d3-212
López Bermejo, A. O1/d2-005, O1/d2-006, O2/d2d3-015, O2/d2d3-019, O2/d2d3-025, SP2/d2d3-189, SP2/d2d3-194
López Capapé, M. SP2/d2d3-151
López De Lara, D. SP2/d2d3-247
López Fernández, M.C. SP2/d2d3-218
López López, S. SP2/d2d3-085
López Molina, M. O2/d2d3-020
López Rojo, M. SP2/d2d3-082
López Siguero, J.P. M2/d3-002, O1/d2-008, SP2/d2d3-146
López Ubeda, M. SP2/d2d3-140
López, M.J. O2/d2d3-011
López-Ibor Aliño, B. SP2/d2d3-138
Lorén Martín, J.P. SP2/d2d3-138
Lorente Blázquez, I. SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-084, SP2/d2d3-244
Lorenzana, M. SP2/d2d3-237
Losada Del Pozo, R. SP2/d2d3-169
Lozano Terrón, C. SP2/d2d3-131

Lumbrerás, C. SP2/d2d3-254
Luzón Avivar, A. SP2/d2d3-055, SP2/d2d3-214
Luzuriaga, C. O2/d2d3-011

M

Macias López, F.J. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-253, SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-198
Maeso Méndez, S. SP2/d2d3-244
Mahíllo Fernández, I. SP2/d2d3-147
Malpique, R. O2/d2d3-025
Malumbres Chacón, M. SP2/d2d3-205
Mansó Borràs, M. SP2/d2d3-154
Mantovani, G. O2/d2d3-021
Marañón González, M.E. SP2/d2d3-202
Marbán Calzón, M. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-216, SP2/d2d3-226
Marcelo-Martín, I. O1/d2-006
Marichal Hernández, C. SP2/d2d3-182
Marin, S. PP1/d2-040
Marqués Cabrero, A. SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-203
Márquez Marina, S. SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-110
Martí Aromir, G. SP2/d2d3-215
Martí Del Moral, A. SP2/d2d3-185
Martín Alonso, M. PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-100
Martín Campagne, E. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-136, SP2/d2d3-139
Martín Fernández, R. SP2/d2d3-059
Martin Rivada, Á. O2/d2d3-030, SP2/d2d3-096, SP2/d2d3-177
Martín Rodríguez, Á. SP2/d2d3-132
Martínez Antequera, C.E. SP2/d2d3-227
Martínez Badás, J.P. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-105, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-122
Martínez Brocca, M.A. O2/d2d3-018
Martínez Cayuelas, E. SP2/d2d3-169
Martínez De Salinas Santamaría, M.A. SP2/d2d3-176
Martínez Del Río, C. SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-247
Martínez Figueras, L. O1/d2-008
Martínez González, M. SP2/d2d3-235
Martínez López, M.D. SP2/d2d3-133, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-184, SP2/d2d3-201, SP2/d2d3-227
Martínez Martínez, A. SP2/d2d3-115
Martínez Moya, G. SP2/d2d3-126
Martinez Pascual, M.T. SP2/d2d3-202
Martínez Romera, I. SP2/d2d3-138
Martinez Salazar, R. O1/d2-002
Martínez, C. SP2/d2d3-245
Martínez, M.D. SP2/d2d3-245
Martínez-Aedo Ollero, M.J. SP2/d2d3-146
Martínez-Calcerrada, J. O1/d2-006
Martos, G.Á. O2/d2d3-030, PP1/d2-036, SP2/d2d3-096, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-177
Mas Parés, B. O1/d2-005, O2/d2d3-019, SP2/d2d3-189
Mata Fernández, A. O1/d2-008
Mateos Bernal, R.M. SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-095, SP2/d2d3-172
Mateos, R.M. SP2/d2d3-178
Matute Llorente, Á. SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-180
Mayoral, E. O2/d2d3-018
Medina Claros, A. SP2/d2d3-131
Medina, J. SP2/d2d3-161
Mejorado, F.J. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-147
Melipop Study Group SP2/d2d3-200
Menéndez Bango, C. SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-081
Mier Palacios, M. SP2/d2d3-232, SP2/d2d3-239
Mier, M. SP2/d2d3-230
Millán Pons, A.R. SP2/d2d3-251
Minguez Vinardell, M. SP2/d2d3-199
Miñones Suarez, L. SP2/d2d3-107
Miranda Alcalde, B. SP2/d2d3-138
Modamio, S. PP1/d2-036, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-120
Mogas, E. E1/d2-002, O1/d2-007, O2/d2d3-009, O2/d2d3-029, SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-102, SP2/d2d3-125
Molina Caballero, A. SP2/d2d3-240
Molina Giraldo, P. SP2/d2d3-098, SP2/d2d3-141, SP2/d2d3-186
Molina Suárez, R. SP2/d2d3-118, SP2/d2d3-158, SP2/d2d3-165, SP2/d2d3-224
Moliner Arrebola, N. SP2/d2d3-096
Momblan De Cabo, J. SP2/d2d3-055
Montero Salas, A. SP2/d2d3-213
Montero Vázquez, D. O1/d2-002, SP2/d2d3-202
Montes Bentura, D. SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-221
Mora Palma, C. E1/d2-001, E2/d3-003, O1/d2-003, O2/d2d3-027, PP1/d2-037, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-112
Mora Sitja, M. SP2/d2d3-103
Moragas, E. SP2/d2d3-181
Moraleda Mesa, T. SP2/d2d3-195
Morales Lozano, M.J. SP2/d2d3-104
Morales Pérez, C. SP2/d2d3-173
Morante Martinez, D. SP2/d2d3-056
Moratalla Jareño, E. SP2/d2d3-117, SP2/d2d3-199, SP2/d2d3-251
Moreno Acero, N. SP2/d2d3-250
Moreno Aznar, L. SP2/d2d3-197
Moreno Carbonell, V. SP2/d2d3-150

Moreno González, P. PP1/d2-033
Moreno Macián, F. PP1/d2-038, SP2/d2d3-061
Moreno Navarro, J.C. SP2/d2d3-254
Moreno Vinués, B. SP2/d2d3-169
Moreno, J.C. SP2/d2d3-253
Moreno, L. SP2/d2d3-200
Moreno, L.A. O1/d2-004
Moreno, M. SP2/d2d3-245
Moya Martinez, A. SP2/d2d3-124
Muchart López, J. O2/d2d3-023
Muñoz Pérez, S. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-077
Muñoz, C. SP2/d2d3-163, SP2/d2d3-228
Murillo Vallés, M. O2/d2d3-020, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-183, SP2/d2d3-246

N

Naranjo González, C. O2/d2d3-026, SP2/d2d3-168, SP2/d2d3-207, SP2/d2d3-231
Navarro Albert, A. SP2/d2d3-092
Navarro Moreno, C. O2/d2d3-022, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-132, SP2/d2d3-143, SP2/d2d3-233
Navarro Noguera, S. SP2/d2d3-117
Navarro Patiño, N. SP2/d2d3-235
Navarro Rodríguez-Villanueva, Á. SP2/d2d3-082, SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-222
Nieto De La Marca, M.D. SP2/d2d3-091
Nieto Pastor, B. SP2/d2d3-170
Niño Grueiro, I. SP2/d2d3-152
Nogueiras Pozo, R. SP2/d2d3-197
Nóvoa Medina, Y. SP2/d2d3-085
Nunes Cabrera, T.F. SP2/d2d3-160
Núñez Fernández, Á. SP2/d2d3-238
Núñez Rodríguez, F.J. SP2/d2d3-155, SP2/d2d3-156, SP2/d2d3-202
Núñez, B. SP2/d2d3-105

O

Ogueta Lana, M. SP2/d2d3-080
Ojedad Rodríguez, A. SP2/d2d3-185
Oliver Arias, R. SP2/d2d3-207
Olteanu, F.C. SP2/d2d3-052
Ontoria Betancort, C. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-195, SP2/d2d3-210
Ordovás, J.M. C3/d3-001
Orós López, C. SP2/d2d3-177
Orozco Martin, M. O2/d2d3-023
Osona Rodríguez De Torres, F.D. SP2/d2d3-199
Oulego Erroz, I. SP2/d2d3-122
Ovejero, T. O2/d2d3-021, PP1/d2-037, PP1/d2-039

P

Padín Vázquez, V. SP2/d2d3-096, SP2/d2d3-152
Palencia Pérez, S.I. SP2/d2d3-201
Palenzuela Revuelta, I. SP2/d2d3-207
Palma Milla, C. SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-201
Palmou Fontana, N. SP2/d2d3-231
Palomo Atance, E. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-136, SP2/d2d3-139
Parada Vásquez, T. O2/d2d3-029
Parra Barona, J. SP2/d2d3-213
Parra Cuellar, C. SP2/d2d3-124
Parra Rodríguez, A. SP2/d2d3-100
Parrón, M. O2/d2d3-014, SP2/d2d3-111
Pascual Archilla, A. SP2/d2d3-218
Pascual Moreno, P. SP2/d2d3-059
Pastor Tudela, A.I. SP2/d2d3-168
Paul Nadal, A. SP2/d2d3-082
Pazos Toral, F. SP2/d2d3-207
Peñalba Vidal, B. SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-204
Perales García, J.M. SP2/d2d3-167
Perales Martínez, J.I. SP2/d2d3-130
Pereda, A. O2/d2d3-021
Pérez De Nanclares, G. O2/d2d3-021, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-247
Pérez Gómez, L. O2/d2d3-026, SP2/d2d3-168, SP2/d2d3-231
Pérez González, B. SP2/d2d3-184
Pérez Mohand, P.P. SP2/d2d3-133, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-135, SP2/d2d3-234
Pérez Rodríguez, O. SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-247
Pérez Sánchez, J. SP2/d2d3-123
Pérez Segura, P. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-147
Pérez-Gimeno, G. O1/d2-004
Pie Juste, J. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-180
Polo Rangel, D. SP2/d2d3-141
Pons Ellam, E. SP2/d2d3-092
Portela Liste, A. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-195, SP2/d2d3-210
Portillo Márquez, M. SP2/d2d3-213
Portillo Nájera, N. SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-114
Portugal Rodríguez, R. SP2/d2d3-243
Pozo Román, J. O2/d2d3-030
Prado Carro, A.M. PP1/d2-034, SP2/d2d3-083
Prats Puig, A. O2/d2d3-015, O2/d2d3-019
Prieto Matos, P. PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-100
Puente Ubierna, L. SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-081, SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-243
Puerto-Carranza, E. O1/d2-006
Puga González, B. SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-209

Q

Queralt García De Góngora, M. SP2/d2d3-132
Quesada Espinosa, J.F. SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-135
Quinteiro González, S. SP2/d2d3-085
Quiroga González, R. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-101

R

Ramírez, J. O2/d2d3-011
Ramirez-Sánchez, F. SP2/d2d3-193
Ramón Krauel, M. SP2/d2d3-066, SP2/d2d3-141, SP2/d2d3-186
Ramón Salguero, J.M. SP2/d2d3-131
Ramos Domenech, C. SP2/d2d3-219
Ramos Fuentes, F. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-180
Rasero Hernández, I. SP2/d2d3-213
Rebolé Abadia, A. SP2/d2d3-208
Regojo, R.M. O2/d2d3-014, SP2/d2d3-254
Regueras Santos, L. SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-073, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-122, SP2/d2d3-159
Reina, P. PP1/d2-036
Remedios Mateo, L. SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-203
Resa Serrano, E. SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-216, SP2/d2d3-226
Rey Cordo, L. SP2/d2d3-152
Rial Rodríguez, J.M. SP2/d2d3-067
Riaño, I. E2/d3-002, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-215
Riaza, L. SP2/d2d3-181
Rica Etxebarria, I. O1/d2-002, O2/d2d3-028, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-116
Riera-Pérez, E. O1/d2-006
Ríos Gómez, P. SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-163
Ríos Muñoz, A. SP2/d2d3-044, SP2/d2d3-161
Ríos, P. SP2/d2d3-228
Rivera Cuello, M. SP2/d2d3-131
Rivera Luján, J. SP2/d2d3-123
Rivera Ruíz, I. SP2/d2d3-147
Rivera, B. PP1/d2-040
Rivero Martín, M.J. SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-221
Roa Llamazares, C. SP2/d2d3-139
Roca Saladrigues, N. SP2/d2d3-160
Rodrigo Bello, M.T. SP2/d2d3-182, SP2/d2d3-195
Rodrigo Moreno, M. SP2/d2d3-169
Rodríguez Arnao, M.D. SP2/d2d3-103
Rodríguez Barber, E. SP2/d2d3-183
Rodríguez De La Fuente, P. SP2/d2d3-240
Rodríguez Dehli, C. PP1/d2-034, SP2/d2d3-083
Rodríguez Estevez, A. O2/d2d3-028, PP1/d2-034, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-167
Rodríguez Hermida, D. SP2/d2d3-247
Rodríguez León, B. SP2/d2d3-212
Rodríguez Ortiz, A. SP2/d2d3-114
Rodríguez Sánchez, A. SP2/d2d3-103, SP2/d2d3-138
Rodríguez Zaragoza, N. SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-154
Rodríguez, A. O2/d2d3-011
Rodríguez-Contreras, J. SP2/d2d3-159
Romero Pérez, M.D. O2/d2d3-017, O2/d2d3-018, SP2/d2d3-238
Romero Rubio, T. SP2/d2d3-142
Ropero, E. SP2/d2d3-217
Ros Cervera, G.H. SP2/d2d3-218
Ros Peña, A. SP2/d2d3-183
Ros Pérez, P. SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-105, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-112
Rosenfeld, R.G. C1/d1-001
Rosso, M. SP2/d2d3-223
Rovira, C. O2/d2d3-023
Rovira, N. SP2/d2d3-093
Rubio, P. SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-088, SP2/d2d3-196, SP2/d2d3-220
Ruiz Cano, R. SP2/d2d3-219, SP2/d2d3-235
Ruíz Del Campo, M. SP2/d2d3-176
Ruiz Del Olmo Izuzquiza, I. SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-222
Ruiz Ocaña, P. SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-178
Ruíz Serrano, A. SP2/d2d3-097, SP2/d2d3-108
Ruiz, L. SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-236
Ruiz, M. SP2/d2d3-160
Ruiz, R. SP2/d2d3-211
Ruiz-Mateos, B. SP2/d2d3-178
Rupérez, A. O1/d2-004, SP2/d2d3-200

S

Sabaté, A. SP2/d2d3-181
Sáenz De Pipaón Marcos, M. O1/d2-003
Sáez Benito, A. SP2/d2d3-172
Sáez Gallego, B. O1/d2-001, PP1/d2-037, SP2/d2d3-164
Sáez Sánchez, A. SP2/d2d3-235
Sagastizabal Cardelús, B. SP2/d2d3-192
Sainz Costa, T. SP2/d2d3-173
Salamanca, L. O1/d2-003, O2/d2d3-011, O2/d2d3-013, O2/d2d3-031, PP1/d2-039, SP2/d2d3-120, SP2/d2d3-157
Salcedo Pacheco, I. SP2/d2d3-167
Salvador, H. PP1/d2-040
San Millán, I. E2/d3-001
Sánchez Calvin, M.T. SP2/d2d3-110

Sánchez Conejero, M. SP2/d2d3-121, SP2/d2d3-252
Sánchez Del Pozo, J. SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-110, SP2/d2d3-133, SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-135
Sánchez Díaz, C. SP2/d2d3-238
Sánchez Escudero, V. SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-203
Sánchez Malo, M.J. SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-107
Sánchez Ruiz, D. SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-143, SP2/d2d3-223, SP2/d2d3-233
Sánchez-Laguna, F. O2/d2d3-018
Sandino Martínez, M.T. O2/d2d3-032
Santos Mata, M.Á. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-253
Santos, F. O2/d2d3-014, PP1/d2-036, SP2/d2d3-111
Sanz Fernández, M. SP2/d2d3-103
Sarasua Miranda, A. SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-084, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-244
Schwarz Vides, Y. SP2/d2d3-145
Segovia Orti, R. SP2/d2d3-199
Seidel, V.A. O2/d2d3-027
Sellarès, E. SP2/d2d3-160
Sentchordi, L. O2/d2d3-014, O2/d2d3-027, PP1/d2-036, SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-114, SP2/d2d3-157
Seoane Camino, L.M. SP2/d2d3-197
Serrano Ruíz, A. SP2/d2d3-105
Serrano Viñuales, I. SP2/d2d3-209
Sevilla Ramos, M.P. SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-054
Siurana, J.M. SP2/d2d3-181
Sola, C. SP2/d2d3-080
Soler, L. E1/d2-002, O1/d2-007, SP2/d2d3-125, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-242
Solís, M. O2/d2d3-011
Soltero Carracedo, J.F. SP2/d2d3-170
Soria Moya, A.B. SP2/d2d3-219
Soriano, L. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-169
Sousa, S. PP1/d2-036
Suárez Ortega, L. SP2/d2d3-066, SP2/d2d3-098
Suárez, A.T. SP2/d2d3-217
Susanna Calero, M. SP2/d2d3-093

T

Tarjuelo García, I. SP2/d2d3-151
Tejado Bravo, M.L. PP1/d2-035
Temboury Molina, C. SP2/d2d3-250
Terradas, P. SP2/d2d3-089, SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-215
Tirado Capistros, M. SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-204
Toledo Machado, L. SP2/d2d3-085
Tondo Colomer, M. SP2/d2d3-175
Toni, M. SP2/d2d3-211
Torrabías Rodas, M. SP2/d2d3-160
Torres Ballester, I. SP2/d2d3-094
Torres Rico, M. SP2/d2d3-230, SP2/d2d3-239
Torres Torrres, A.R. SP2/d2d3-104
Torres, M. SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-181
Trebolazabala Quirante, N. SP2/d2d3-202
Troyas Fernández De Garayalde, L. SP2/d2d3-107
Trujillano Lidon, L. SP2/d2d3-137, SP2/d2d3-180
Trujillo, M.J. SP2/d2d3-058

U

Úbeda, R. O2/d2d3-012, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-196
Urretavizcaya Martinez, M. PP1/d2-033

V

Valenzuela Palafol, I. O2/d2d3-021, SP2/d2d3-162
Valera Sanz, A. SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-198
Vallespín, E. O2/d2d3-011
Valls, A. O2/d2d3-020, SP2/d2d3-161, SP2/d2d3-183, SP2/d2d3-246
Valls, J. SP2/d2d3-043
Vancells Garrido, M. O2/d2d3-023
Vara, M. O2/d2d3-010, SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-130, SP2/d2d3-220, SP2/d2d3-222, SP2/d2d3-241, SP2/d2d3-248
Varela Sanz, A. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-253
Vargas Pons, L. SP2/d2d3-123
Vázquez Cano, I. SP2/d2d3-192
Vázquez Cobela, R. SP2/d2d3-197, SP2/d2d3-200
Vecino López, R. SP2/d2d3-247
Vega, E. O2/d2d3-024, SP2/d2d3-060
Vela Desojo, A. O2/d2d3-028, SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-116
Velázquez González, A. O2/d2d3-031, PP1/d2-037, SP2/d2d3-120
Velilla Antolín, D. SP2/d2d3-051
Ventura Espejo, L. SP2/d2d3-251
Ventura, P.S. SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-181
Vera Bella, C. SP2/d2d3-140
Vernaza, C. PP1/d2-040, SP2/d2d3-044, SP2/d2d3-186
Vicente Gabas, M.R. SP2/d2d3-074
Vidal Suárez, Á. SP2/d2d3-146
Vidueira Martínez, A.M. SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-094
Vilallón Ferrero, F. SP2/d2d3-155, SP2/d2d3-156
Vilallonga, R. E1/d2-002, E1/d2-003
Villa Alcázar, M. SP2/d2d3-138
Villalba Castaño, C. SP2/d2d3-051, SP2/d2d3-157
Villamor Martín, R. SP2/d2d3-250

Villarroya, F. O2/d2d3-025
Viñolas, M. SP2/d2d3-160
Visiedo, F.M. SP2/d2d3-095, SP2/d2d3-172, SP2/d2d3-178
Vucinic, V. SP2/d2d3-200

X

Xargay Torrent, S. O1/d2-005, O2/d2d3-015, O2/d2d3-019

Y

Yeste, D. E1/d2-002, E1/d2-003, O1/d2-007, O2/d2d3-009, O2/d2d3-024, O2/d2d3-029, O2/d2d3-032, SP2/d2d3-102, SP2/d2d3-125, SP2/d2d3-145, SP2/d2d3-162, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-242
Yoldi Vergara, M.C. SP2/d2d3-098

Z

Zalacaín Nicolay, M.T. SP2/d2d3-208
Zubimendi, E. SP2/d2d3-148