

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 TRATAMIENTOMogas 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 de 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 pacientes 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/día. 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 total (años)	Talla Inicio GH (DE)	Talla Discontin. GH (DE)	Talla brote puberal (DE)	Talla Final GH (DE)	Talla Adulta (DE)	Ganancia Talla a TA (DE)	Distancia a TMP (DE)
Discontin. 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 Discontin. 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 deletéreo 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 ($\text{IoR1} = (\text{velocidad de crecimiento } 1^\circ \text{ año} - (12.41 - 0.36 * \text{Edad inicio GH} + 0.47 * \text{Peso nacimiento SDS} + 1.54 * (\log(3 * \text{Dosis GH inicio (mg/kg/semana)}))) - 0.6 * (\text{talla } 1^\circ \text{ año SDS} - \text{talla genética SDS}) + 0.28 * \text{Peso SDS } 1^\circ \text{ año}) / 1.72$). IoR segundo año ($\text{IoR2} = (\text{velocidad de crecimiento } 2^\circ \text{ año} - (5.69 - 0.09 * \text{Edad inicio GH} + 0.63 * (\log(3 * \text{Dosis GH inicio tratamiento (mg/kg/semana)}))) + 0.24 * \text{Peso SDS } 2^\circ \text{ año} + 0.31 * \text{velocidad de crecimiento } 2^\circ \text{ año}) / 1.19$). Se ha considerado significación estadística cuando $p \leq 0.05$.

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 talla SDS ($r = 0.573$, $p = 0.000$), VC SDS ($r = 0.615$, $p = 0.000$), talla SDS 2º año ($r = 0.581$, $p = 0.000$) y mayor VC SDS 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 >1 SDS ($p = 0.025$) y por lo tanto, mayor talla SDS ($p = 0.003$) y ganancia de talla SDS ($p = 0.000$) el primer año. Respecto al segundo año, a mayor IoR1 se obtiene mayor talla SDS ($r = 0.581$, $p = 0.000$) y mayor VC SDS ($r = 0.398$, $p = 0.000$). A mayor talla SDS el primer año, mayor talla SDS el segundo año ($r = 0.887$, $p = 0.000$). Además, a mayor IoR2, mayor talla SDS ($r = 0.201$, $p = 0.035$) y VC SDS ($r = 0.401$, $p = 0.000$). La dosis de GH el segundo año, ha sido mayor, cuando era menor la talla SDS el primer año ($r = -0.397$, $p = 0.000$), la VC SDS 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 2 años 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 loR, 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. ⁽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. ⁽¹⁰⁾ Hospital Universitario de Valdecilla, 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 manifiesto 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 paracrinicos 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

García Castellanos, T.⁽¹⁾, Ubeda Trujillo, R.M.⁽¹⁾, Izquierdo Álvarez, 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 métodos

Estudio transversal, retrospectivo, observacional de 25 pacientes afectados 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 afectados de SN fue de -2.18 ± 0.64 SDS. La TA de los progenitores no afectados 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 $-3,28 \pm$

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 ≥ 3 cm/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

Gómez 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 insulino terapia 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 insulino dependiente 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 insulino terapia, 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 morbilidad 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 afectados 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 delección 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

EFFECTO 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 Reortillo, 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 metilados se valoró utilizando la base de datos Genotypes and Phenotypes (db-GaP). 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, Natick, 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 MODIFICACIÓN DEL PATRÓN 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
Constituyentes 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	2,570E-05
Proteína cotraduccional dirigida a la membrana	Proceso biológicos	6,266E-05
Iniciación de la traducción	Proceso biológicos	1,704E-04
Proteína dirigida al ER	Proceso biológicos	1,915E-04
Ribosoma citosólico	Componente Celular	2,8539E-05
Subunidad ribosomal	Componente Celular	4,4555E-05
Ribosoma	Componente Celular	3,1989E-05
Complejo ribonucleoproteico	Componente Celular	1,9716E-05

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 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 preprandial 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 disminución 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 CLÍNICO Y MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA EN ANDALUCÍA: 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 ($\beta = -0.574$, $p = 0.005$, $R^2 = 0.224$), IMC-SDS ($\beta = -0.585$, $p = 0.004$, $R^2 = 0.247$) y perímetro de la cintura ($\beta = -0.516$, $p = 0.016$, $R^2 = 0.195$). 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, APOR- TA ALGUN BENEFICIO?

Valls Llusa, 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 VDBP para poder encontrar la mejor forma de medir el estatus de vitamina D en éstos.

Objetivos

Evaluar las concentraciones de 25(OH)D, 25-hidro-vitamina 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 $< 20 \text{ ng/mL}$ o f-25(OH)D $< 9.8 \text{ pmol/L}$ y deficiencia 25(OH)D $< 12 \text{ ng/mL}$.

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 $10,2 \pm 3,0$ y $9,0 \pm 4,1$ 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 ($19 \pm 6,12 \text{ ng/mL}$ vs $22,84 \pm 6,88 \text{ ng/mL}$, $p = 0,007$) así como la VDBP ($433,9 \pm 290,8 \text{ mg/L}$ vs $515,7 \pm 101,6 \text{ mg/L}$ $p = 0,046$) y el fosfato ($1,42 \pm 0,2 \text{ mmol/L}$ vs $1,55 \pm 0,16 \text{ mmol/L}$ $p = 0,001$). Los niveles de fosfatasa alcalina fueron más elevados en DM1 ($322 \pm 75 \text{ U/L}$ vs $272 \pm 100 \text{ U/L}$ $p = 0,011$). 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 ($p = 0,006$). 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)D podría ser mejor marcador de suficiencia de vitamina D.

	DM1	Controles	
Edad (años)	$10,23 \pm 3,0$	$8,94 \pm 4,15$	NS
SDS-IMC	$0,12 \pm 0,93$	$-0,05 \pm 0,97$	NS
Etnia caucásica	80,60%	89,4%	NS
25(OH)D Total (ng/mL)	$19 \pm 6,12$	$22,84 \pm 6,88$	$P = 0,007$
Calcio (mg/dL)	$9,79 \pm 0,78$	$9,87 \pm 0,35$	NS
Fosfato (mg/dL)	$4,44 \pm 0,63$	$4,87 \pm 0,52$	$p = 0,001$
Fosfatasa Alcalina (U/L)	$322,3 \pm 75,1$	$272,2 \pm 100,1$	$p = 0,011$
PTH (pg/mL)	$43,3 \pm 21,7$	$45,9 \pm 16,8$	NS
f-25(OH)D (pmol/L)	$10,58 \pm 3,45$	$12,2 \pm 4,6$	NS
VDBP (mg/L)	$473,9 \pm 290,9$	$515,7 \pm 101,6$	$P = 0,046$

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

02/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 Palafox, 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 manifes-

taciones 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 transcrito: 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 forma concomitante SNADI y PHP debido a alteraciones novedales 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 G α .

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	6 / 25	2 / 25
Intervención Terapéutica	6 / 12 (p = 0,58)	1 / 12 (p = 0,71)
Edad < 6 años	5 / 18	3 / 18
Edad > 6 años	7 / 19 (p = 0,41)	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 Martín, 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 secundarios

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 $< 0.2 \mu\text{g/L}$ 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- intervención 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 diagnostican 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: $38 \text{ meses} \pm 26$. 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 $Tg \geq 0.25 \mu\text{g/L}$ 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 postquirúrgica, 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 ten-

ga 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, Nódulos 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 TIRADS, 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

García Beltrán, C.⁽¹⁾, Cereijo, R.⁽²⁾, Malpique, R.⁽¹⁾, López-Bermejo, A.⁽³⁾, Ibáñez, L.⁽¹⁾, Villarroja, 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⁾, García-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 cardíaca 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 Rokitsanski. 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 cardíaca. En los casos DSD 46,XX con fenotipo ambiguo/masculino y alteración cardíaca 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⁾, Díaz 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 1ª 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% prepúbereales 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 Vázquez, 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 afectados 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 ($p=0.03$) 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 afectados 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 afectados
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 afectados de tumores del sistema nervioso central (SNC) tratados con radioterapia.

Referencia bibliográfica: 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⁾, Martín 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	Otitoponías	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 1 ^a * N (% del total de grupo)	15 (48%)	10 (33%)	1 (9%)	3 (60%)	2 (20%)	11 (33%)	1 (14%)
	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 $-0,1 \pm 1,1$ DE. Del total de pacientes, 32 habían alcanzado su talla adulta, siendo ésta de $-1,0 \pm 1,2$ 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 Urquí, 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 diagnóstica de germinoma. Ha precisado dos intervenciones neuroquirúrgicas y quimioterapia. Un caso de síndrome poliglandular autoinmune diagnosticado en contexto de adenitis 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 afectados 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). Estadios 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. Identifica-

mos 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	2º año 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	-	-1.91±	-	-	-	-
			2.26±0.79*	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