



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Proceedings of the
Spanish Pediatric
Endocrinology
Congress 2012

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012



**34º Congreso
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Santander, 9, 10 y 11 de mayo de 2012**

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

*Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Juan Pedro López Siguero

Secretaría general

Maria Chueca Guindulain

Tesorera

Ana Gómez Gila

Vocales

Beatriz García Cuartero
Alfonso Lechuga Sancho
Sofía Quinteiro González

XXXIV CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLÓGIA PEDIÁTRICA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente

Cristina Luzuriaga Tomás

Secretaría general

José Lorenzo Guerra Díez

Vocales

María Laura Berthol
Concepción Freijo Martín
Carmen Rodríguez Campos
Ana Tejerino Puente

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente

Juan Pedro López Siguero

Vocales

María Chueca Guindulain
Beatriz García Cuartero
Ana Gómez Gila
Alfonso Lechuga Sancho
Cristina Luzuriaga Tomás
Sofía Quinteiro González

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo
Alfonso Lechuga Sancho

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

PULSO
ediciones

Rambla del Cellar, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264
Fax: +34 935 895 077
Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajo E14
28037 Madrid
Telf.: +34 913 205 827
Fax: +34 917 418 122

- Depósito legal: B-14610-2010
- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Impreso en España.
Esta publicación se imprime en papel no ácido, norma ISO 9706.

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2012 SEEP

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

sumario



Proceedings of Spanish Pediatric
Endocrinology Congress 2012

Revista Española de Endocrinología Pediátrica
doi: 10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2012.vol3.SuppCongSEEP

Volumen 3
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2012
Santander

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

CONFERENCIAS

"Saber para prevenir"	7
<i>Federico Mayor Zaragoza</i>	
Hitos en endocrinología pediátrica.....	11
<i>Ángel Ferrández Longás</i>	

MESA REDONDA. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Canales de potasio y gen de la insulina: ¿cuál es su papel en la diabetes infantil?.....	17
<i>Itxaso Rica, Inés Urrutia, Rosa Martínez, Amaia Vela, Gema Grau, Amaia Rodríguez, Luis Castaño</i>	
Análisis molecular del eje GH/IGF-I en el hipocrecimiento postnatal: del laboratorio a la clínica	25
<i>Ángel Campos Barros, Ana Gómez Núñez, Elena Gallego Gómez, Ricardo Gracia Bouthelier</i>	
Expresión y contenido placentario de los componentes del eje somatotrófico en niños con alteraciones del crecimiento fetal	33
<i>Germán Íñiguez, Fernando Cassorla</i>	

MESA REDONDA. CONSIDERACIONES ACTUALES DE LA VITAMINA D

Vitamina D: visión desde el laboratorio.....	39
<i>Mari Ángeles Busturia Jimeno</i>	
Vitamin D as a modulator of the immune system: the case of type 1 diabetes	47
<i>Chantal Mathieu</i>	
Vitamin D, adiposity, insulin sensitivity and beta cell function in children	49
<i>Silva Arslanian</i>	

ENCUENTRO CON EL EXPERTO

Importancia del yodo en la nutrición del recién nacido y lactante	51
<i>López Sastre J., Fernández Sánchez M.L., Ibáñez Fernández A., Colomer B</i>	
Controversias: Utilidad del tratamiento con hormona tiroidea en el gran prematuro	55
<i>Susana Ares Segura</i>	
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía	61
<i>Milagros Alonso, Begoña Ezquieta</i>	
Genética de la hipercolesterolemia familiar.	
Indicaciones de los estudios genéticos y su utilidad	75
<i>Sara Berrade, Miren Txu Oyarzábal, María Chueca</i>	
CGMS y otros sensores: ¿cuándo utilizar, cómo y por qué?, ¿ayudan sus datos?, ¿cómo interpretarlos?	81
<i>María José Goñi, Marisa Torres</i>	

COMUNICACIONES

Comunicaciones orales.....	91
Pósters premiados	113
Pósters exposición oral.....	119
Pósters	127

ÍNDICE DE AUTORES.....

210

Índice



Proceedings of Spanish Pediatric
Endocrinology Congress 2012

Revista Española de Endocrinología Pediátrica
doi: 10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2012.vol3.SuppCongSEEP

Volumen 3
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2012
Santander

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Sesión	
	Conferencia			
7	Apertura	09-mayo-12	1	
Ausente	Extraordinaria	10-mayo-12	2	
11	Clausura	11-mayo-12	3	
	Mesa Redonda. Investigación traslacional en Endocrinología Pediátrica			
17	Canales de potasio y gen de la insulina: ¿Cuál es su papel en la diabetes infantil?	10-mayo-12	1	
25	Análisis molecular del eje GH/IGF-I en el hipocrecimiento posnatal: del laboratorio a la clínica	10-mayo-12	1	
33	Expresión y contenido placentario de los componentes del eje somatotrófico en niños con alteraciones del crecimiento fetal	10-mayo-12	1	
	Mesa Redonda. Consideraciones actuales de la Vitamina D			
39	Vitamina D: visión desde el laboratorio	11-mayo-12	2	
47	Vitamin D as a modulator of the immune system: the case of type 1 diabetes	11-mayo-12	2	
49	Vitamin D, adiposity, insulin sensitivity and beta cell function in children	11-mayo-12	2	
	Encuentro con el Experto			
51	Importancia del yodo en la nutrición del recién nacido y lactante	10-mayo-12	1	
55	Controversias: Utilidad del tratamiento con hormona tiroidea en el gran prematuro	10-mayo-12	1	
61	Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía	10-mayo-12	1	
75	Genética de la hipercolesterolemia familiar. Indicaciones de los estudios genéticos y su utilidad	11-mayo-12	2	
81	CGMS y otros sensores: ¿cuándo utilizar, cómo y por qué?, ¿ayudan sus datos?, ¿cómo interpretarlos?		2	
	Comunicaciones Orales			Nº Orden
91	Premio FSEEP a la mejor comunicación (Investigación clínica) Crecimiento	10-mayo-12	1	1
			1	2-9
97	Diabetes		2	10-15
101	Miscelánea		2	16
101	Premio FSEEP a la mejor comunicación (Investigación básica)	11-mayo-12	3	17
101	Tiroides		3	18-25
107	Metabolismo y Nutrición		4	26-32
113	Pósters premiados	10-mayo-12	1	
113	Gónadas		1	1
113	Metabolismo y Nutrición		1	2-3
115	Crecimiento		1	4-5
116	Miscelánea		1	6
117	Diabetes		1	7-8

Índice



Proceedings of Spanish Pediatric
Endocrinology Congress 2012

Revista Española de Endocrinología Pediátrica
doi: 10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2012.vol3.SuppCongSEEP

Volumen 3
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2012
Santander

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Sesión	Nº Orden
119	Pósters exposición oral	10/11-mayo-12	1	
119	Metabolismo y Nutrición		1	1-4
121	Tiroídes		1	5-7
123	Suprarrenales		1	8
124	Crecimiento		1	9-11
127	Pósters	10/11-mayo-12	1	
127	Suprarrenales		1	1-10
132	Gónadas		1	11-23
140	Miscelánea		1	24-53
157	Diabetes		1	54-86
175	Metabolismo y Nutrición		1	87-108
188	Tiroídes		1	109-126
198	Crecimiento		1	127-145

Saber para prevenir. Cada niño es toda la humanidad

Federico Mayor Zaragoza

*Presidente de la Fundación Cultura de Paz.
Ex director general de la Unesco.*

Los niños, la gran responsabilidad inter-generacional

Es obvio. El *por-venir*, que está *por-hacer*, depende de la calidad de vida de las generaciones venideras. Por ello, los Derechos Humanos se han aplicado de manera específica a la infancia y, en el año 1989, todos los Estados del mundo suscribieron el compromiso supremo de atención particular a los futuros habitantes de la Tierra. Si debiera elegirse el desafío más importante que debemos acometer, no cabe duda de que el bienestar de los niños sería siempre el seleccionado, el que merece mayor dedicación y esfuerzos en esta capacidad distintiva y desmesurada de la especie humana para descubrir, inventar, imaginar y diseñar escenarios de futuro.

Por todo ello, la Convención sobre los Derechos del Niño recibió el respaldo general que merecía a escala planetaria. Sólo una excepción: los Estados Unidos de Norteamérica, que en 1989 ya soñaban, con el Reino Unido y los 4 o 5 países más ricos del mundo, la hegemonía globalizadora. Pero volverán pronto a los cauces que, con tan gravísimas consecuencias, desbordaron sus ambiciones de dominio.

La salud y la educación son los principales pilares que la atención de la infancia requiere en todo el mundo

No cabe duda de que, en el campo de la salud, la relevancia especial de la investigación pediátrica es reconocida en todo el mundo. Qué factores condicionan la salud en las diversas etapas del desarrollo infantil; cómo pueden restablecerse las disfunciones patológicas; qué medidas pueden adoptarse de índole preventiva. Si alguna especialidad médica atrae la atención y simpatía generalizada, es lógicamente la que más tiene que ver con el futuro de la humanidad en su conjunto.

Infancia a escala mundial

Nos referimos con excesiva frecuencia a Occidente, a la salud, en todos sus grados, en el barrio próspero de la “aldea global” que no llega a albergar al 20% de los habitantes del planeta. Por eso es importante recordar en esta reunión, de tan hondo calado, los problemas generales y específicos de la infancia en Occidente y países más desarrollados, pero también en Asia, África, América Latina...

En todas partes hay aportaciones que realizar, algunas de ellas muy urgentes, pero también lecciones que aprender. Durante siglos son muchos los países que han tenido que superar sus problemas con los medios y remedios a su alcance, con un auténtico derroche de imaginación y experiencia.

Cambios radicales en los albores de siglo y de milenio

Es intolerable éticamente que sólo el 20% de la humanidad disponga de los bienes materiales y progresos científicos y técnicos que les permiten hacer frente a las mayores amenazas sanitarias. Especialmente en los países más menesterosos, con un gradiente progresivo de precariedades éticamente inadmisibles en un mundo que, en estos momentos, invierte más de 4.000 millones de dólares al día en armas y gastos militares cuando mueren de inanición unas 70.000 personas al día, entre ellas 35.000 niños de edades entre 1 y 5 años.

Lo primero es la seguridad humana, de la humanidad en su conjunto, y no de unos cuantos poderes absolutos encaramados en sus torres de marfil, desoyendo el clamor popular que desde hace siglos reclama igual dignidad humana.

El primer paso es el desarme. El segundo, es la aplicación de buena parte de los medios financieros y técnicos al estudio fisiopatológico, al diagnóstico certero y rápido, al tratamiento.

Cada ser humano es único, irrepetible y está dotado de la capacidad desmesurada de crear

La creatividad, la capacidad de vencer lo aparentemente inexorable es nuestra esperanza y no debe ser denegada a ningún ser humano, a ningún niño.

Esta es la gran premisa, la gran convicción que todos debemos compartir en un Congreso de estas características.

Derecho a la vida y a la calidad de vida

Hablamos en exceso del derecho a la vida, despreocupándonos de si la existencia humana tendrá después las condiciones mínimas propias de su identidad exclusiva. Por ello, es un deber ineludible asegurar, desde el primer momento, antes y durante la gestación y en el nacimiento, la calidad de vida que el conocimiento disponible permite.

Para la calidad de vida que es lo que realmente debe movilizar a todos los ciudadanos, pueden establecerse las siguientes prioridades:

- *Nutrición*: producción de alimentos (agricultura, acuicultura, biotecnología) y su adecuada distribución, de tal manera que se garantice a todos los seres humanos sin excepción, el debido acceso a los nutrientes mínimos necesarios.
- *Acceso al agua potable*: embalses, distribución, reciclaje, producción, adecuada utilización con el fin de que ningún ser humano, y sobre todo los niños, carezcan de agua, fuente de vida. Es una indescriptible vergüenza colectiva que más de 1.000 millones de personas tengan, frente al despilfarro de un reducido porcentaje de ciudadanos del mundo, que superar adversas circunstancias cotidianas para lograr unos litros de agua "sana".
- *Salud*: profundo conocimiento de la fisiopatología en las diferentes etapas del desarrollo humano, con acceso generalizado a los progresos alcanzados, tanto de diagnóstico (incluidos los más modernos de introspección física) y tratamientos.
- *Medio ambiente*: constituye una enorme irresponsabilidad que la especulación, la deslocalización productiva, las primas de riesgo de la parte más privilegiada de la Tierra estén ocultando el deterioro progresivo del medio ambiente. Pasaría a la historia como una de la

más incomprendible abdicación de responsabilidades.

- *Educación*: la educación debe ser accesible a todos los habitantes de la Tierra, en todas las edades. Como en el programa puesto en marcha en la UNESCO en 1990, "Educación para todos a lo largo de toda la vida". Educación para dirigir con sentido la propia vida. Educación para actuar según las propias reflexiones personales y nunca al dictado de nadie. Educación para no ser espectadores ni testigos impasibles sino actores de nuestra propia vida. De esta educación dependen, en último término, los cambios radicales que se avecinan.
- *Paz*: la sustitución de una cultura secular de imposición, dominio y guerra por una cultura de diálogo, conciliación y paz constituye la máxima garantía de igual dignidad para todos los seres humanos y marcaría el punto de inflexión radical para un "nuevo comienzo" en el tercer milenio.

Saber para prevenir

La anticipación es una de las cualidades más importantes de la especie humana. Nos permite prevenir aquellas situaciones que sabemos lesivas. Aunque invisibles -lo que plantea graves problemas de percepción social- constituyen la gran victoria. La prevención debe realizarse a escala pre-conceptiva, pre-natal y post-natal, según lo permitan los conocimientos adquiridos.

Las enfermedades pueden ser genéticas o adquiridas y muchas de ellas constituyen las llamadas *patologías infrecuentes*, uno de los retos más importantes de la sanidad mundial. Y es que en salud no existen estadísticas: la vida no se vive más que una vez y no es consuelo saber que se trata de alteraciones enormemente restringidas.

La salud es esencial en el derecho humano a la vida, ya que permite el ejercicio de todos los demás derechos. Es en este tipo de alteraciones y de conocimientos en donde deberían realizarse grandes inversiones para asegurar a todos los ciudadanos, en el mayor grado posible, un estado de bienestar razonable.

Con la Doctora Magdalena Ugarte iniciamos hace muchos años la "detección precoz de alteraciones metabólicas que cursan con grave deterioro mental después del nacimiento". A ella y a todos los Pediatras, especialistas, algunos de ellos aquí presentes y distinguidos, quiero expresarles mi reconocimiento en nombre de todas aquellas personas -niños ayer y hoy, familiares- que disfrutan actualmente de una vida "normal".

Es necesario, a estos efectos, tener en cuenta lo que a mí me gusta denominar “la ética del tiempo”: cuando existen posibilidades de no retorno por tratarse de procesos potencialmente irreversibles, debe actuarse sin demora. Por eso escribí hace años “*Mañana siempre es tarde*”.

La precisión y la rapidez en el diagnóstico son razones principales de un enorme progreso de la Medicina en las últimas décadas, porque permiten aplicar a tiempo el tratamiento más adecuado.

La endocrinología pediátrica

Aborda uno de los aspectos más importantes de la interconexión a escala molecular en el cuerpo humano y constituye, por tanto, uno de los fun-

damentos principales del progreso científico y clínico.

Tener en cuenta a todos los niños del mundo marcará el principio de una nueva era, ya no lejana. La implicación ciudadana ya no permitirá que sean unos cuantos plutócratas los que marquen las pautas del comportamiento global.

Quiero terminar con dos frases de mi maestro Hans Adolf Krebs: cada aportación a la mejor capacidad predictiva “*merece una cálida bienvenida, porque contribuye a la razón de ser de la ciencia que es evitar o mitigar el sufrimiento humano*”. Y para conseguirlo, añadía: “*Los científicos debemos ejercitarnos en el pensamiento: investigar es ver las cosas de otro modo, ver lo que otros ven y pensar lo que nadie ha pensado*”.

Hitos en endocrinología pediátrica

Ángel Ferrández Longás

Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Algunos recuerdos históricos

Antes de glosar los grandes avances y descubrimientos que han supuesto auténticos hitos en el desarrollo de nuestra especialidad, quiero mencionar algunos datos y hechos que desde su mera existencia, supusieron reseñables hitos históricos.

La talla baja y en mucho menor grado el gigantismo ha sido un hecho reseñable y de algún modo atractivo para historiadores, reyes, pintores, etc.

Es en la Biblia donde se encuentra probablemente la primera referencia al enanismo cuando Dios hablando con Moisés le dice que todo individuo con defectos físicos como mancos, cojos, ciegos, enanos, etc., no podrán oficiar en el Altar (Lev 21, 16-20).

Los antiguos griegos y latinos se sintieron fascinados por razas enanas mencionándolas en sus escritos. Homero, Herodoto, Ctesias, Aristóteles, Pomponio Mela, Plinio, Philostrates y Ovidio, son algunos de los que sitúan a estas razas en la India y en las fuentes del Nilo entre otros. Ya en el siglo XVIII, Buffon sitúa estas razas en Madagascar, Wood en las Islas Canarias y Schweinfurth de nuevo en las fuentes del Nilo ^{1,2,3}.

A finales del siglo XIX, Haliburton relata la existencia de razas de enanos además de en Norteamérica, en las montañas del Atlas y en los Pirineos ⁴. Otros muchos relatos demuestran que existieron razas de enanos por todo el mundo. No sólo razas sino individuos que se hicieron famosos por su extrema baja talla. Ya en el imperio romano toda familia noble alardeaba de su poder mostrándolos en público. Cánopus y Andrómeda eran propiedad de Julia hija de César Augusto, Sísiphus de Marco Antonio etc... Heliogábalo provocaba matrimonios

entre ellos. Esopo, autor de las famosas fábulas, era de los más famosos.

En los siglos posteriores resucitó esta mezquina ostentación de riqueza y poderío de modo que en los siglos XVI, XVII y XVIII las cortes europeas parecían rivalizar en quién poseía más enanos, como fueron entre otras los casos de Catalina de Médicis, Isabel d'Este, Natalia hermana de Pedro el Grande, llevándose la triste palma Carlos IX de Francia que poseía nueve. Nuestro genial Velázquez inmortalizó a D. Antonio el Inglés, D. Sebastián de Morra, Nicolás Pertusato o María Bárbola.

Atila, terrible rey de los Hunos, es uno de los más famosos de todos los tiempos. Según la descripción que de él hace Jornandes ⁵ podría corresponder a un acondroplásico: "*forma brevis, lato pectore, capite grandiore, minutis oculis, rarus barba, canis aspersus, simo naso...*"

A lo largo de los siglos XIX y XX fueron frecuentes los casos que amasaron fortunas exhibiendo su pequeñez; así sucedió en Londres hacia 1843 con Robert Skinner y su esposa Judith que en 23 años tuvieron 14 hijos de talla normal o Charles Stratton conocido como general Tom Thumb que se asoció para exhibiciones con el comodoro Natt y las hermanas Warren con una de las cuales se casó. Ya en 1910 una húngara llamada mademoiselle Anita vivía en el Hotel Savoy de Londres, hablaba inglés, francés, alemán y húngaro y se había trasladado a Londres para negociar su seguro de vida y exhibir su pequeñez.

Es de destacar que de los Presidentes de Norteamérica sólo excepcionalmente ha ganado las elecciones el más bajo y que los asesores se afanan para que el volumen que desplazan sus candidatos en las retransmisiones televisadas no sea inferior al del contrincante.

Contribuciones importantes al conocimiento del papel de la hipófisis en el crecimiento

Kundrat y Paltauf en 1891 sospecharon la existencia de lo que llaman "nanismo auténtico", *echter Zwergwuchs* (literatura sajona) o *true dwarf* (literatura anglófila)^{6,7}, al que pocos años después Gilford se refiere creando el término *ateleios* que significa "no llegado a la perfección", dándole una personalidad propia⁸. Con gran probabilidad estas comunicaciones corresponden a casos deficitarios de GH. Bessie Rischbieth y Barrington en 1912, o sea hace un siglo, proponen los siguientes criterios diagnósticos de este tipo de enanismo: 1) retraso muy acentuado del desarrollo, 2) proporciones corporales normales, sin deformidades, 3) aspecto facial de muñeco (a) sin rasgos de cretinismo, 4) inteligencia normal 5) retraso de la maduración ósea y 6) ausencia de causa aparente del mismo⁹. Su propuesta para clasificar el enanismo fue: I) el grupo debido a condiciones ambientales desfavorables sobre todo a una alimentación escasa y a una vida de miseria así como a factores hereditarios, II) debido a una tendencia especial del protoplasma a un desarrollo deficiente como partos múltiples, sífilis hereditaria, plombismo y otras intoxicaciones metálicas, III) alteración del crecimiento intrauterino, siendo el crecimiento de estos individuos siempre insuficiente, IV) motivado por condiciones adversas durante la infancia citando textualmente la hidrocefalia, meningitis crónica, pneumonía, caquexia, riñón quístico, cardiopatías congénitas, alcoholismo crónico, enfermedades de las cápsulas suprarrenales, del páncreas y de los intestinos. V) ausencia o alteración de la glándula tiroides, VI) grupo heterogéneo en el que los autores englobaban los casos de Atelesis, el raquitismo, la acondroplasia de Parrot y la condrodistrofia de Kaufman.

La influencia de la hipófisis en el crecimiento humano es conocida desde 1886 en que la acromegalia es asociada con una mal función de la glándula hipófisis. Cushing H.¹⁰ en 1912 así como Evans y Long en 1921¹¹ sospechan de la existencia de una hormona hipofisaria responsable del crecimiento. En 1925 Hanhart describe¹² 27 casos de enanismo en familias agrupadas en tres zonas geográficas, dos de ellas suizas (Oberegg y Samnaunthal) y otra yugoeslava (isla de Fiume). Algunos de estos enanos según los documentos fotográficos eran atléticos. El modo de transmisión del enanismo en estas tres familias era autosómico recesivo. En un trabajo posterior comunica Hanhart que dos mujeres de su primer estudio se habían casado con hombres normales teniendo dos y tres hijos de talla normal respectivamente. En 1924 estudia Kraft¹³ tres casos de enanismo familiar. Otro autor Kock,¹⁴ encuentra dos años más tarde en la necropsia de uno de los tres casos de Kraft, una degeneración del lóbulo anterior de la hipófisis con formación de quistes

coloidales. Otras partes del cerebro eran normales. Smith estudia en 1930 el efecto de la hipofisectomía en la rata y su tratamiento sustitutivo¹⁵. Rochlin y Simonson¹⁶, así como Paal y Scholz estudian por esa época varios casos de enanismo familiar de probable origen hipofisario¹⁷. Mc Cune estudia en 1943 varios casos de posible origen hipofisario¹⁸, y Hewer comunica en 1944 el caso de un adulto enano no hipotiroido con una función sexual normal, demostrando en la necropsia un déficit de células acidófilas de la hipófisis¹⁹.

Avances diagnóstico-terapéuticos importantes

En 1944 Li y Evans aislan una hormona de crecimiento GH altamente purificada a partir de hipófisis de animales²⁰. Veintidós años más tarde Li, Liu y Dixon graban su nombre en la Historia de la Endocrinología al describir la composición química de esta hormona con su secuencia de aminoácidos²¹. Antes de poder medir la concentración plasmática de la GH, Raben ya en 1958 fue el primero en tratar a pacientes hipofisarios con GH de extracción humana, hGH²². Otra fecha importante en el desarrollo de nuestra especialidad es el año 1963 cuando Glick, Roth, Yalow y Berson introducen el método de radioinmunoensayo para medir la concentración de GH en plasma²³.

Un hito importante es la obtención de esta hormona por recombinación genética que obligadamente vino a resolver el terrible drama de la encefalitis mortal de Creutzfeldt-Jacob, en individuos jóvenes que habían sido tratados con hormona de crecimiento no suficientemente purificada y obtenida de cadáveres humanos cuyo tejido hipofisario contenía priones del virus.

Desde 1985 el tratamiento con GH es sólo con hormona recombinante, rhGH, evitando lo que según Carleton Gadjusek, Premio Nobel 1976, descubridor del origen y consecuencias de la enfermedad del kuru entre antropófagos de Nueva Guinea, parecía iba a ser una gran epidemia así como la transmisión de otras enfermedades especialmente el SIDA.

Esa fecha marca un hito importante en el tratamiento con hormona de crecimiento ya que nos ha permitido ampliar las indicaciones terapéuticas y el tratamiento en adultos deficitarios. La demostración no sólo de su eficacia sino de la inocuidad a corto-medio y largo plazo en las indicaciones aprobadas, con estudios de farmacovigilancia que, sumados, suponen más de 100.000 casos controlados y varios cientos de miles de años de tratamiento, son de enorme importancia para los pacientes y para nosotros mismos. Estos estudios marcan también un hito en nuestra especialidad por lo que han aportado al objetivo prioritario de la seguridad terapéutica.

Han sido hitos muy importantes los avances en el conocimiento y tratamiento de la diabetes *mellitus*. En 1921, FG Banting, Nobel en 1923, y el por entonces estudiante de Medicina Ch. Best descubrieron la insulina al extraerla del tejido pancreático²⁴. Sanger comunicó en 1953 la estructura de la molécula²⁵ y Meienhofer su síntesis en 1963²⁶. La insulina obtenida por recombinación genética a mitad de la década de 1970 fue la primera molécula proteica obtenida por este método, ha sido complementada, incluso desplazada, a lo largo de las dos últimas décadas por las insulinas sintéticas o análogos de insulina²⁷. La monitorización continua de la glucemia ha sido un paso decisivo en el control del niño diabético mejorada con el sistema de infusión continua de insulina ISCI a través de las bombas de infusión acompañadas de sensores a tiempo real. El sistema de asa cerrada supone un paso más hacia el páncreas artificial aunque todavía precisa de una auténtica formación informática para los cálculos que deben atender a las necesidades cambiantes de insulina. El trasplante de islotes pancreáticos no es operativo por varios motivos y tampoco ha resultado en ratones las células beta obtenidas de células pluripotenciales, modificadas genéticamente, al no ser sensibles a los cambios de la glucemia y a su caducidad vital²⁸.

Estos y otros muchos hallazgos y progresos en el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular y en el tratamiento de la diabetes infantil, junto a programas de seguimiento y educación de pacientes y familiares han supuesto una enorme mejoría en la evolución a corto y largo plazo de estos niños. Y esta mejoría trascendental ha sido gracias al esfuerzo, dedicación y constancia de quienes crearon en 1985 la Comisión o Grupo de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, a la que, desde aquí y en nombre de tantos implicados, les agradezco muy sinceramente su labor al tiempo que les animo a proseguirla. De hecho su magnífica semilla sigue dando sus frutos. Recientemente este grupo ha actualizado todo su quehacer en relación a la Educación Diabetológica de afectados y familias en la publicación: "Lo que debes saber sobre la diabetes en la edad pediátrica". Ed. por el Ministerio de Sanidad, M 40190-2010 Madrid (también en *on line*).

Hito muy importante en nuestra especialidad fue la puesta en marcha del diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito, midiendo la TSH neonatal desecada en papel de filtro obtenida por punción del talón. Por el impulso decisivo de Ruth Illig este programa se implantó por primera vez en Europa en 1976²⁹; en España se inició a lo largo de 1978-1979.

Gracias a este diagnóstico precoz la substitución en los primeros años de la vida con L-Tiroxina, T₄ ha

evitado el retraso mental, a veces muy severo, de miles de niños que hoy llevan una vida normal. En 1985 se creó el Grupo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica que elaboró las normas y protocolos, de acuerdo con el correspondiente Grupo de la ESPE, de cara al diagnóstico, reevaluación de diversos casos, así como al impulso de estudios genéticos y al tratamiento con la modificación de las dosis que inicialmente se habían recomendado y especialmente a la evolución del desarrollo neurocognitivo como objetivo primordial del programa.

Además de estos grupos pioneros, otros han ido creándose a lo largo de los años lo que indica nuestra vitalidad y que se ocupan de estos temas: anomalías de la diferenciación sexual, biología molecular, bioética, hiperplasia suprarrenal congénita, pubertad precoz, obesidad y el más reciente referido a los nacidos pequeños para la edad gestacional.

A destacar también el esfuerzo múltiple llevado a cabo para Estudios de Crecimiento y Desarrollo de Niños Españoles Normales, aprovechando y actualizando los ya existentes, tanto transversales como longitudinales y continuando una tradición española que apenas se observa en otros países.

Las repetidas ediciones de nuestros Tratados de Endocrinología Pediátrica, los Protocolos de Consenso, los Manuales para MIR, las Monografías y Publicaciones de nuestra Sociedad y de nuestros Socios, etc., reflejan un esfuerzo común que bien puede calificarse de un hito histórico sin precedentes.

Estudios moleculares

Un hito de primera importancia fue la descripción en 1953 por parte de Watson y Crick de la estructura de doble hélice de la molécula de ADN³⁰.

Un avance técnico muy significativo fue el desarrollo de la PCR o reacción en cadena de la polimerasa en 1986, que permitió obtener un gran número de copias del fragmento a estudiar y de esa manera facilitar los estudios moleculares.

A lo largo de los primeros años de la década de los 80, diversos investigadores por medio de endonucleasas de restricción identificaron la localización y composición del gen de la GH y genes relacionados, componentes del llamado cluster de la GH³¹⁻³⁴.

Fue en 1981 cuando Phillips *et al.* describieron el defecto molecular en casos de déficit muy severo, en realidad ausencia congénita de GH³⁵. Este tipo de nanismo denominado 1A había sido descrito por Illig *et al.* en Zúrich en 1970, en 6 pacientes, 4 de

ellos emparentados³⁶. La demostración de una delección de 6.7 y 7.6 kb del gen de la GH explicaba la baja talla que se manifestaba parcialmente ya al nacer, con varios cm menos que la de los hermanos normales y llegaba a -6, -7 DS al año de vida con una aparición clínica inconfundible, propia de un déficit hipofisario.

Sin embargo el tratamiento sustitutivo con GH fracasó por la creación masiva de anticuerpos antiGH³⁷. Uno de esos 6 pacientes ha sido controlado recientemente en el Hospital Vall d' Hebró, mide 120 cm, está casado, tiene 2 hijos heterocigotos portadores de la delección y una talla próxima a 180 cm. En 2004 Phillips III ya publicó una completa revisión de la Genética de los problemas de crecimiento coincidiendo con el XXV Congreso de la SEEP³⁸.

En el año 1966, Laron *et al.* publicaron casos familiares clínicamente parecidos a los hipofisarios, pero con unos niveles muy elevados de GH, preguntándose si no se trataría de un nuevo error del metabolismo por el que esa hormona sería inefectiva al no ser capaz de incrementar la actividad del entonces llamado *Sulfation Factor*, luego Somatomedina C (SM-C) y actualmente IGF-1³⁹.

En 1984, el grupo de Laron demostró en 2 de estos pacientes un defecto en el receptor de la GH al no ser captada ésta por los microsomas hepáticos comparándola con la captación normal del 8 al 24 %⁴⁰. Poco después Geffner *et al.* demostraron la sensibilidad de los tejidos al IGF-1 pero no a la GH⁴¹. En 1989 Godowski *et al.* demostraron el defecto molecular del receptor de la GH en dos pacientes con nanismo tipo Laron⁴². En relación a este síndrome es la frecuencia del mismo en dos regiones de Ecuador: Loja y el Oro. Todavía se les conoce como "conversos" señalando su origen judeo-español, descendientes de sus antecesores expulsados de España por los Reyes Católicos⁴³.

En el año 2007, Rosenfeld recogió en una magnífica monografía los criterios diagnósticos del déficit de IGF-1⁴⁴.

Posteriormente Backeljauw actualizó en una revisión monográfica el diagnóstico y tratamiento con IGF-1 recombinante de estos pacientes con déficit primario de IGF-1⁴⁵.

Evolución histórica de nuestra especialidad

Nuestra SEEP no se entendería sin la existencia de las Sociedades Internacionales de Endocrinología Pediátrica como la ESPE, la *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES), la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica, especialmente las dos primeras.

Dos pediatras han sido decisivos en el nacimiento y posterior desarrollo de esta especialidad. Lawson Wilkins del Johns Hopkins Hospital en Baltimore, primer endocrinólogo pediátrico y conocido ya entonces por ser el iniciador del tratamiento con corticoides de la hiperplasia suprarrenal congénita. Prader viajó en 1951 con Wilkins y esto significó el inicio de una estrecha colaboración entre Norteamérica y Europa que persiste en la actualidad, celebrando un Meeting conjunto cada 4 años, la ESPE y la LWPES.

Años más tarde, Prader resumió la creación de este grupo luego ESPE, justificándola por la dificultad de los pediatras en exponer sus problemas endocrinológicos en foros no pediátricos⁴⁶.

En 2001, hemos celebrado los 50 años de la ESPE que sin duda es la más potente de las actualmente existentes y cuya trayectoria ha sido publicada por Sippel⁴⁷.

En España la ESPE tuvo lugar en Zaragoza en 1992 y en Madrid en 2002 y en el año 2015 se celebrará en Barcelona.

En relación al nacimiento de la SEEP, la primera Junta Directiva la formamos yo mismo como Presidente, M. Pombo, Secretario y Vocales: R. Gracia, L. Loridan, F. Rodríguez H. y E. Vicens. Con el intenso trabajo de M. Pombo elaboramos los estatutos y en 1979 celebramos nuestra 1ª Reunión Anual en Barcelona. Desde nuestro nacimiento en 1978 han transcurrido pues 34 años, el futuro de nuestra Sociedad está garantizado, habiendo evitado su declive como ha sucedido en países otrora punteros e ilusionando a muchos jóvenes que prosiguen aquella romántica andadura hoy mezcla de madurez, fuerza y entusiasmo.

Bibliografía

1. Buffon. Supplément a l'Histoire naturelle T. IV, 505-512. Paris 1777.
2. Wood, EJ. Giants and Dwarfs 236-446. London 1868.
3. Schweinfurth G. Im Herzen Von Afrika Teil II, Kap. 16, Leipzig und London 1874.
4. Haliburton R.G. How a Pygmy Race was found in North Africa and Spain and papers on other subjects. Proc. of the American Association from the Advancement of Science. P 1-96, Toronto 1897.
5. Jornandes. De Getarum sive Gothorum origine et rebus gestis. Historia Gotthorum, Vandalarum

- et Langobardorum ab Hugone Grotio. Cap. 35, p. 661, Amstelodami 1655.
6. Kudrat H. Ueber Wachstumsstörungen des menschlichen Organismus. Schriften des Vereines zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntniss in Wien. Bd. 31, s. 327, Wien 1891.
7. Paltauf A. Ueber den Zwergwuches in anatomischer und gerichtsärztlicher Beziehung. Wien 1891.
8. Gilford H. Ateleiosis. a disease characterised by conspicuous delay of growth and development. Plates. Medico-Chirurgical Transactions. Vol 85, p. 305, London 1902.
9. Rischbieth H, Barrington A. Dwarfism. Treasury of Human Inheritance. Vol 1, p. 355, 1912.
10. Cushing H. Pituitary Body and its Disorders. J. B. Lippincot Co., Philadelphia 1912.
11. Evans H.M. and Long J. A. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and oestrus cycles of the rat. *Anat. Rec.* 21, 62 (1921).
12. Hanhart E. Über heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposo-genitalis. *Arch Julius Klaus-Stiftg.* 1, 182 (1925).
13. Kraft A. Ein Beitrag zum Erbgang des Zwergwuchses (Nanosomia infantilis). *Münch Med Wschr* 788 (1924).
14. Koch W. Zur Frage der hypophysären Nanosomie. *Verh Dtsch Path Ges* 21, 274 (1926).
15. Smith P.E. Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. *Amer J Anat* 45, 205(1930).
16. Rochlin D und Simonson S. Ueber den Klein und Zwergwuchsch. *Fortschr Rögenstr* 37. 467(1928).
17. Paal H und Scholz P. Ueber familiären Zwergwuchs. *Dtsch Arch Klin Med* 176, 281 (1934).
18. Mc Cune D.J. Dwarfism Clinics 2, 380 (1943).
19. Hewer T.F. Ateleiotic Dwarfism with normal sexual function: a result of hypopituitarism. *J. Endocr.* 3, 397 (1944).
20. Li C.H., and Evans H.M. The isolation of pituitary growth hormone. *Science* 99, 183 (1944).
21. Li CH, Liu W.K. and Dixon J.S. Human pituitary growth hormone. The aminoacid sequence of the hormone. *J. Amer Chem. Soc.* 88, 2050 (1966).
22. Raben M.S. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958, 18, 901.
23. Glick S, Roth J, Yalow R, Berson S. Immunoassay of human growth hormone in plasma. *Nature*, London 1963.
24. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922, 7, 251.
25. Sanger F, Thompson EOP, Kital R. The amide groups of insulin. *Biochem J.* 1955, 59, 509.
26. Meienhofer J, Schnabel E, Bremer H, et al. Synthese der Insulinketten und ihre Kombination zu Insulinaktiven Präparaten. *Z. Naturforsch* 1963, 18b, 1120.
27. Galloway JA, Chance RE. Approaches to insulin analogues. In: Diabetes Annual. Marshall SM, Home PD (eds). Amsterdam, Elsevier Science BV 1994, 277-297.
28. D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, et al. Production of pancreatic hormone expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2006, 24, 1392-1401.
29. Illig R, Rodríguez C. Möglichkeit einer TSH "screening" Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen. *Pädiatrie und Pädologie* 1977; Suppl. 5, 123-134.
30. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids. A structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953, 171, 737.
31. Martial JA, Hallewell RA, Baxter JD, Goodman HM. Human growth hormone complementary DNA cloning and expression in bacteria. *Science*, 1979; 205: 602.
32. Owerbach D, Rutter WJ, Martial JA, Baxter JD, Shows TP: Genes for growth hormone, chorionic somatomammotropin and growth hormone-like gene on chromosome 17 in humans. *Science*, 1980; 209: 289.
33. George DL, Phillips III JA, Franke U, Seeburg PH. The genes for growth hormone and chorionic somatomammotropin are on the long arm of human chromosome 17 in the region q21-qter. *Hum. Genet.*, 1981; 57: 138.
34. Barsh GS, Seeburg PH, Gelinas RE. The human growth hormone gene family: structure and evolution of the chromosomal locus. *Nucleic. Acid. Res.*, 1983; 11: 3939.

35. Phillips III JA, Hjelle BL, Seeburg Ph, Zachmann M: Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981, 78, 6372.
36. Illig R, Prader A, Ferrández A und Zachmann M. Familiärer pränataler Wachstumshormon – Mangel mit erhöter Bereitschaft zur Bildung von Wachstumshormon – Antikörpern. In: Endokrinologie der Entwicklung und Reifung, J. Kract Ed. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg – New York 1970, 246 – 247.
37. Ferrández A, Phillips III JA, Mayayo E, Arnal JM, Rodríguez M, Ciprés L, Guallar A, Delso C. y Antón R.: Defectos hereditarios de los genes de la GH. En: Hormona de crecimiento, M. Hernández Rodríguez Ed. 1988, Cap. 3, 73-105.
38. Phillips III JA. Genetics of Growth Retardation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004, 17, 385-399.
39. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone. A new error of metabolism?. *Isr J Med Sci*, 1966, 2, 122-5.
40. Eshet R, Laron Z, Pertzelan A, Arnon R, Dintzman M. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron type dwarfism. *Isr J Med Sci* 1984, 25, 342-4.
41. Geffner ME, Golde DW, Lippe BM, Kaplan SA, Berch N, Li CH. Tissues of the Laron dwarf are sensitive to insulin-like growth factor I but not to growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64, 1042-6.
42. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR et al. Characterisation of the human growth hormone-receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989, 86, 8083-7.
43. Guevara Aguirre J, Rosenbloom AL, Vaccarello MA, Fielder PJ, de la Vega A, Diamond Jr FB and Rosenfeld RG. Growth Hormone Receptor Deficiency (Laron Syndrome). Clinical and Genetic Characteristics. *Acta Paediatr Scand* 1991, (Suppl.) 377, 96-103.
44. Rosenfeld RG. Treatment Perspectives in Idiopathic Short Stature with a focus on IGF-1 Deficiency. *Ped Endocrinol Rev*. 2007; 4 (Suppl 2): 257-268.
45. Backeljaw Ph, Diagnosis and Management of Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Current Perspectives and Clinical Update. *Ped Endocrinol Rev*. 2010; 7, Suppl 1: 153-171.
46. Prader A. History of the ESPE. *Horm Res* 1989, 31 (Suppl 1).
47. Sippell WG; ESPE. The First 50 Years. A History of the European Society for Paediatric Endocrinology. Karger AG. ISBN 978-3-8055-9868-2, 2011, 1-219.

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Canales de potasio y gen de la insulina: ¿Cuál es su papel en la diabetes infantil?

Itxaso Rica, Inés Urrutia*, Rosa Martínez*, Amaia Vela, Gema Grau, Amaia Rodríguez y Luis Castaño*.

CIBERDEM. Sección de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces. Bizkaia*

El objetivo de la investigación traslacional es, en un primer paso, aplicar los conocimientos biomédicos derivados de la investigación básica a la investigación clínica y posteriormente, a la práctica asistencial. Es labor conjunta de los investigadores básicos y de los clínicos conseguir que exista una transferencia efectiva, de los nuevos conocimientos derivados de la investigación a la asistencia, con el objetivo de mejorar su calidad en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades, persiguiendo optimizar, así, la salud de la población.

En el ámbito de la endocrinología pediátrica los avances que se han desarrollado en los últimos años, en gran parte derivados de la genética molecular, han permitido que seamos capaces de entender mejor la complejidad de muchas patologías y de ofrecer, un tratamiento más adecuado a los pacientes. Este hecho no hubiera sido posible sin una estrecha colaboración conjunta de investigadores básicos y clínicos, colaboración que debemos mantener y potenciar en un futuro.

Los cambios experimentados en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes *mellitus* son un claro ejemplo de este hecho. En la década de los 80, la diabetes se clasificaba en base a la edad de diagnóstico de la enfermedad y a la terapéutica utilizada en diabetes insulinodependiente y no insulinodependiente. Ya en el año 1997⁽¹⁾ la Asociación Americana de Diabetes propuso una nueva clasificación de la diabetes basada en un fundamento etiológico. Esta clasificación incluía a la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 y un tercer subgrupo de "otros tipos específicos de diabetes", que agrupaba, entre otras, a 4 enfermedades entonces conocidas originadas por defectos genéticos de la célula β. Desde entonces, hasta nuestros días, la lista de genes implicados en la génesis de diabetes se ha

ido ampliando. Hoy englobamos a estas enfermedades en el grupo de diabetes monogénica.

La investigación traslacional ha permitido que podamos identificar correctamente algunos defectos genéticos que llevan una disfunción de la célula β y originan diferentes fenotipos clínicos de diabetes, que se transmiten con un patrón de herencia autosómica dominante ó recesiva. Las diabetes monogénicas incluyen a las inicialmente conocidas como "diabetes tipo Mody" (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) y a gran parte de las antiguamente denominadas "diabetes neonatal". Actualmente, conocemos más de 10 genes responsables de los diferentes subtipos de diabetes monogénica. La identificación del tipo concreto de alteración genética de cada paciente nos permite dar un consejo genético adecuado, informar con mayor precisión sobre el pronóstico de la patología e instaurar, en algunos casos, un tratamiento específico diferente de la insulinoterapia.

Las diabetes monogénicas son enfermedades poco frecuentes, si las comparamos con la diabetes tipo 1 ó con la tipo 2. No hay estudios epidemiológicos que hayan establecido su prevalencia pero se puede estimar que constituyen un 10-15% de la diabetes en la edad pediátrica. Es posible que su prevalencia sea mayor y que algunos pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1 ó diabetes tipo 2, padecan mutaciones genéticas no conocidas. Nos debemos plantear esta opción etiológica en diabetes diagnosticada en los primeros años de la vida sin presencia de autoinmunidad antipancreática, en pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2 que no asocian obesidad ni insulinoresistencia, y en familias en las que existe una carga de herencia autosómica dominante de diabetes.

En este Capítulo nos vamos a centrar en la diabetes monogénica originada por mutaciones en los ge-

Tabla 1. Espectro clínico más frecuente en los pacientes con diabetes secundaria a mutaciones en *KCNJ11*, *ABCC8* o *INS*.

Mutación	Alteración funcional	Debut (meses)	Herencia	Evolución diabetes	Peso natal (P)	Terapia 1 ^a elección
<i>KCNJ11</i>	Subunidad Kir6.2	1-3	AD	Permanente 80%	P10-25	Sulfonilureas
<i>ABCC8</i>	Receptor sulfonilurea	1-3	AD-AR	Permanente 50%	P10-25	Sulfonilureas
<i>INS heterozigosis</i>	Molécula preprotoinsulina	1-24	AD	Permanente > 90%	P25-50	Insulina
<i>INS homozigosis</i>	Insulina	1 ^{er} mes	AR	Permanente 75%	< P3	Insulina

Peso natal (P): percentil medio de los pacientes.

nes que codifican las 2 subunidades del canal de K⁺ de la célula β pancreática, y en la diabetes por mutaciones en el gen de la insulina. Repasaremos los mecanismos fisiopatológicos de las mismas, el fenotipo clínico de diabetes que generan y, finalmente, la terapia adecuada para estos pacientes, datos que se sintetizan en la Tabla 1.

1. Alteraciones en el canal de K⁺ y diabetes.

Los canales de K⁺ sensibles al ATP (K⁺-ATP) son complejos hetero-octaméricos constituidos por 4 subunidades Kir6.2, codificadas por el gen *KCNJ11* y 4 subunidades SUR1 (receptor de las sulfonilureas), codificadas por el gen *ABCC8*. Estos canales están situados en las membranas de algunos tipos celulares incluyendo la célula β. En ésta acoplan el metabolismo intracelular que finaliza con la secreción de insulina a la carga eléctrica de la membrana celular. Cuando la glucosa se introduce en la célula y se fosforila a glucosa 6-fosfato se inicia una ruta metabólica que origina un aumento del cociente ATP/ADP intracelular. El incremento del ATP estimula el canal provocando su cierre, hecho que produce una despolarización de la membrana celular y la apertura de los canales de Ca⁺⁺. La entrada y el posterior aumento de los niveles de Ca⁺⁺ intracelular favorecen la transcripción de factores intranucleares que finalizan con la síntesis y posterior liberación de insulina. Por otro lado, la activación de la subunidad SUR1 a través de mononucleótidos intracelulares favorece la apertura del canal de K⁺-ATP y la ausencia de secreción de insulina. En condiciones normales existe un equilibrio entre los dos mecanismos activación de Kir6.2 y de SUR1, regulado por las concentraciones de glucosa plasmáticas.

La subunidad Kir6.2 está compuesta por 2 dominios transmembrana unidos por un bucle extracelular que, parcialmente, se introducen en la membrana para constituir el punto de unión al K⁺, y dos dominios intracelulares. En 2004 se describieron las

primeras ^(2,3) mutaciones activadoras en heterozigosis del gen *KCNJ11* como causa de diabetes. Las mutaciones generan una disminución de la sensibilidad del canal al ATP o una distorsión espacial del mismo, que impide su cierre provocando una secreción de insulina disminuida, hecho que causa una diabetes diagnosticada en general en los primeros meses de la vida ⁽²⁻⁶⁾.

La subunidad SUR1 tiene 3 dominios transmembrana y dos intracitoplasmáticos de unión a nucleótidos-Mg⁺⁺. En condiciones de funcionalidad normal, la activación de SUR provoca una hiperpolarización de la membrana que imposibilita la apertura de los canales de Ca⁺⁺ y, por lo tanto, se inhibe la secreción de insulina. En 2006 se describieron las primeras mutaciones del SUR1 causantes de diabetes ^(5,7). El resultado de las mismas es una sobreactivación patológica de la subunidad que origina una menor proporción de canales cerrados y, por lo tanto, un descenso de la secreción de insulina ⁽⁷⁻⁹⁾.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con alteraciones en el canal de K⁺-ATP son diagnosticados de diabetes a una edad precoz, en general durante los 3 primeros meses de la vida. Tienen una disminución moderada del peso neonatal, que se sitúa como media en los percentiles bajos de la normalidad y un índice ponderal adecuado ^(2, 3,10). En un 30-40% de las ocasiones hay cetoacidosis al debut. La diabetes puede ser permanente ó transitoria. Los pacientes con mutaciones en Kir6.2 tienen diabetes permanente en el 80% de los casos. Cuando la diabetes es transitoria la remisión se produce pasados 3-6 meses, aunque se han comunicado algunas más tardías (a los 18 meses de edad). En las formas transitorias se han descrito recidivas de la diabetes en etapas posteriores de la vida, lo que nos permite considerarla como una enfermedad trifásica: diabetes de inicio neonatal, periodo libre de enfermedad y diabetes de diagnóstico en la etapa posterior.

Los canales de K⁺-ATP se distribuyen por otros órganos de la economía, fundamentalmente músculo y neuronas. Hasta un tercio de los pacientes con alteraciones en el canal asocian alteraciones neurológicas con un espectro amplio de manifestaciones. Las mutaciones más severas ocasionan el denominado síndrome DEND que conlleva diabetes neonatal permanente, retraso del desarrollo neurológico, hipotonía y epilepsia⁽¹¹⁻¹³⁾.

Desde el año 2004 se han descrito más de 100 mutaciones que afectan a KCNJ11 ó a ABCC8, todas ellas *missense*. Con el avance de los estudios funcionales, en la mayor parte de los casos, se encuentra una buena correlación entre el tipo de mutación, la repercusión funcional del canal y el fenotipo clínico. El impacto de las mutaciones depende del cambio de aminoácido que ocasiona y del lugar estructural de la proteína donde se produce la alteración. En la subunidad Kir6.2 hay mutaciones que, generalmente, afectan al dominio de unión con el ATP, que cursan solo con diabetes y otras, que ocasionan una distorsión y mayor severidad funcional del canal que se relacionan con el síndrome DEND⁽¹⁴⁾. Sin embargo se han descrito familias afectas por la misma mutación con formas clínicas diferentes. Esto nos permite especular con la posibilidad de que existan otros factores ambientales o epigenéticos, que tengan importancia en esta fisiopatología^(16, 17).

En la mayoría de pacientes con diabetes por mutación en heterozigosis en el canal de K⁺-ATP las mutaciones son *de novo*. Los portadores de esta enfermedad pueden transmitirla al 50% de su descendencia. Los progenitores sanos tienen un riesgo mínimo, pero existente, de transmitirla a un nuevo hijo dado que se han descrito casos de mosaicismo en línea germinal^(18, 19). En un 40% de los pacientes afectos por mutaciones en ABCC8 se ha demostrado una herencia autosómica recesiva⁽¹⁵⁾.

2. Mutaciones en el gen de la insulina y diabetes

La insulina es el principal producto sintetizado por las células β pancreáticas. El 20% del total del ARNm celular se traduce en su síntesis, constituye el 10% del total proteico intracelular y es el 50% de la proteína secretada por la célula. La proteína que se sintetiza en primer lugar a partir del gen de la insulina es la "preproinsulina", molécula de 110 aa en cadena sencilla que incluye las cadenas A y B de la insulina, un péptido señal y el péptido C. Su proteólisis posterior da lugar a la "proinsulina", molécula que adquiere ya una estructura terciaria mediante dos puentes bisulfuros que unen las cadenas A y B; finalmente se secreta la molécula de insulina de forma independiente al péptido C.

La insulina bovina fue la primera proteína que se secuenció en 1951. Nicol *et al.* una década des-

pués secuenciaron la insulina humana y Oyer en 1971 la proinsulina; en 1979 se secuenció por completo la molécula de la preproinsulina y Bell. *et al.* en 1980 secuenciaron el gen que regula su síntesis INS y que se sitúa en cromosoma 11 (11p15)⁽²⁰⁾.

Stoy *et al.* describieron en 2007 por primera vez mutaciones en heterozigosis en el gen INS como causa de diabetes⁽²¹⁾. Eran mutaciones *missense* que originaban un cambio en algunos residuos de la molécula de insulina distorsionando su conformación espacial. Las 10 primeras mutaciones descritas afectaban a 21 pacientes procedentes de 16 familias, todos ellos afectos de diabetes neonatal permanente. La edad media de diagnóstico era 9 semanas de vida pero había cierta heterogeneidad clínica; 3 pacientes fueron diagnosticados en el segundo semestre y uno había sido diagnosticado de diabetes tipo 2 a los 30 años de edad.

En el debut suele existir cetoacidosis o una marcada hiperglucemia con niveles de péptido C disminuidos o indetectables. El peso al nacimiento de estos pacientes se sitúa en los límites bajos de la normalidad (percentil 20), reflejando una insuficiente secreción de insulina intraútero. Como curiosidad, los pacientes diagnosticados con mayor edad, tenían como grupo un peso al nacimiento más cercano a la media. Este hecho se puede explicar pensando que en función del tipo de mutación, la secreción de insulina intraútero y la pérdida de función postnatal, están más o menos alteradas⁽²¹⁾.

Un año después, el grupo francés liderado por M. Polack⁽²²⁾, investigó la prevalencia de mutaciones en INS en 38 pacientes afectos de diabetes diagnosticada en los primeros meses de la vida. En el 10% de los pacientes encontraron mutaciones *missense* en heterozigosis. Habían sido diagnosticados a una edad media de 8 meses y algunos de ellos debutaron con cetoacidosis. El peso de los recién nacidos se situó en la parte baja de la normalidad.

Las mutaciones descritas en el gen de la insulina afectan a regiones críticas de la molécula de la preproinsulina causando alteraciones en su proteólisis, un incremento del stress en el retículo endoplasmático celular y la muerte celular por apoptosis^(20, 22, 23).

El espectro clínico de diabetes debido a mutaciones en heterozigosis en INS es variable⁽²⁰⁻²⁵⁾. El fenotipo más frecuente es una diabetes insulinodependiente, permanente, no autoinmune diagnosticada en los 6 primeros meses de vida. Con menos frecuencia se han encontrado mutaciones en pacientes con diagnóstico posterior y en diabetes previamente etiquetadas de tipo Mody o de tipo 2^(22, 24-28). Globalmente esta etiología explica al menos un 3-5% de los casos diagnosticados después del

6º mes de edad. La herencia es AD pero muchas mutaciones son *de novo*, habiéndose descrito casos compatibles con mosaicismos en línea germinal⁽²⁰⁾.

Para finalizar, existen dos modelos animales de ratones con diabetes secundaria a mutaciones en heterozigosis en el gen INS que han ayudado a entender esta enfermedad^(29, 30). Los ratones padecen una diabetes precoz con una gran hipoinsulinemia. Se ha objetivado una reducción en el número de células β y de su contenido de insulina, sin que exista un fenómeno inflamatorio. En los ratones Akita, se observan alteraciones intracelulares con disminución de gránulos secretores de insulina y alteraciones en la proteólisis que causan depósito intracitoplasmático de la misma y apoptosis celular.

En 2010 Garin *et al.* describieron mutaciones en homozigosis o heterozigosis compuesta, en el gen INS como causa de diabetes diagnosticada en el periodo neonatal⁽³¹⁾. Los mecanismos patogénicos encontrados son diversos e incluyen delecciones en el gen de la insulina, alteraciones del promotor con inhibición de la señal de transcripción intracelular o mutaciones que causan un ARNm inestable. Todas ellas resultan en una síntesis disminuida de proinsulina y déficit insulínico secundario. En la serie descrita de 21 pacientes procedentes de 15 familias, el 67% habían desarrollado una diabetes permanente de inicio neonatal, un 24% una diabetes transitoria y el 9% estaba diagnosticado de DM1 no autoinmune.

Debemos sospechar esta patología en pacientes con diabetes diagnosticada en los primeros días de vida, con un peso neonatal muy disminuido (< percentil 3), sin asociar manifestaciones extrapancreáticas y asociando el antecedente de consanguinidad. El fenotipo de la diabetes neonatal es similar al de los pacientes con alteraciones del *imprinting* en 6q24, y refleja un déficit grave de insulina intraútero, que es mayor en las formas permanentes.

3. Actitud terapéutica

Retomando el objetivo de la investigación translacional, la diabetes por mutaciones en el canal de K⁺-ATP es un claro ejemplo del beneficio que, desde el punto de vista asistencial, ha supuesto un descubrimiento genético. El 90% de los pacientes efectos por este trastorno responden adecuadamente a una terapia con sulfonilureas (SU), hecho que ha cambiado la vida de muchos pacientes que, anteriormente, estaban abocados a un tratamiento con insulina de por vida⁽³²⁻³⁵⁾.

Las sulfonilureas bloquean la subunidad SUR1 del canal, favoreciendo el cierre del mismo de forma independiente a los niveles de ATP. La droga que se ha empleado mayoritariamente es la glibencl-

mida, sulfonilurea que tiene afinidad por los receptores SUR1 a nivel de la célula β pancreática y por los SUR2 que se distribuyen en nervios, músculo y cerebro. Este hecho explica que en muchas ocasiones los pacientes que padecen el síndrome DEND experimenten una notable mejoría desde el punto de vista neurológico^(36, 37). La dosis que se precisa es notablemente superior a la que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, y además varía en función de la subunidad afecta, siendo superior en las mutaciones en KCNJ11⁽³⁸⁾. Las sulfonilureas no tienen aprobada su indicación terapéutica en la edad pediátrica en España por lo que el tratamiento debe instaurarse dentro de un ensayo clínico o por uso compasivo.

Pearson *et al.*⁽³²⁾ publicaron en 2006 los primeros resultados que mostraban el éxito del tratamiento con glibenclamida en 49 pacientes con diabetes neonatal permanente por alteraciones en Kir6.2. Se consiguió una disminución media de 1,5 en el valor de la HbA1c, a los 3 meses del inicio de la terapia y la mejora se mantuvo durante el 1^{er} año de seguimiento. El protocolo utilizado comenzaba con una dosis de 0,1 mg/k/12 horas que se iba incrementando de forma progresiva, al mismo tiempo que se retiraba el tratamiento insulínico, hasta alcanzar un máximo de 0,8 mg/k/día. Dentro de los efectos adversos comunicados, destacaba sólo la aparición de molestias abdominales y diarrea auto-limitada, que en ningún caso obligó a suspender la medicación.

La terapia fracasó en 5 pacientes, 4 de los cuales asociaban algún tipo de alteración neurológica. Esto se debe a que la respuesta al tratamiento con sulfonilureas está condicionada por el tipo de mutación^(32, 33). Las mutaciones más frecuentemente descritas responden pero hay mutaciones menos frecuentes (Q52R, I296L, L164P) que afectan a la cinética intrínseca del canal en las que a veces, el tratamiento no es eficaz. Son este segundo subgrupo las que con mayor frecuencia asocian alteraciones neurológicas. No obstante, existen excepciones y se han comunicado pacientes con síndrome DEND (mutación G53D o V59M) en los que el tratamiento con glibenclamida sí ha sido eficaz. En estos casos, además de corregir la hiperglucemia se consigue una clara mejoría de los síntomas neurológicos^(36, 37).

Dado que las mutaciones en SUR1 causan con menor frecuencia diabetes permanente la experiencia con el tratamiento con sulfonilureas en pacientes pediátricos es menor. E. Corner *et al.*⁽³⁵⁾ mostraron el éxito de la terapia con glibenclamida en 4 pacientes. Uno de ellos, portador de una mutación en ABCC8, tenía hipoglucemias frecuentes con una dosis baja de glibenclamida por lo que fue sustituida por tolbutamida que mostró ser eficaz. Rafiq

M et al. en 2008 mostraron resultados beneficiosos con el uso de glibenclamida, comparables a los obtenidos en pacientes con alteraciones en Kir6.2 en una serie de 23 personas con diabetes por mutaciones en ABCC8⁽³⁸⁾. Así mismo se ha mostrado la eficacia en pacientes con el síndrome de DEND por mutaciones en ABBC8⁽³⁹⁾.

4. Conclusiones

La diabetes originada por mutaciones en heterozigosis en los genes KCNJ11, ABCC8 o INS y la diabetes por mutaciones en homozigosis o heterozigosis compuesta en INS, son subtipos de diabetes monogénica. Son enfermedades poco prevalentes a día de hoy. El descubrimiento de estas patologías, derivado de la investigación translacional, permite hacer un asesoramiento genético adecuado y elegir la terapia más eficaz: las alteraciones en el canal de K⁺-ATP responden mayoritariamente al tratamiento con sulfonilureas y la insulinoterapia sigue siendo la terapia de elección en mutaciones en INS.

Globalmente, debemos sospechar estas alteraciones en pacientes diagnosticados de diabetes en los primeros meses de la vida en ausencia de autoinmunidad antipancreática y de tipaje HLA de riesgo para diabetes tipo 1⁽⁴⁰⁾. Son por ello, un grupo de etiologías que explica la categoría de diabetes tipo 1 no autoinmune. Los pacientes tienen el antecedente de un peso natal inferior a la media, con una afectación variable del mismo y en el 30-50% de las ocasiones debutan en cetoacidosis; ambos hechos reflejan una insulinopenia de intensidad variable intraútero y postnatal.

Éstos son los factores a considerar a la hora de solicitar estudios genéticos en un caso clínico sugestivo:

- Por la prevalencia que tienen estos trastornos y las características estructurales de los genes, el orden a estudiar sería KCNJ11, INS y por último, ABCC8.
- Si el fenotipo corresponde a una diabetes de debut neonatal por alteraciones en la impronta en 6q24, con debut los primeros días de vida y gran distrofia (peso natal < percentil 3) tras descartar esta etiología la primera posibilidad diagnóstica es una mutación en homozigosis en INS, especialmente si se conoce consanguinidad entre los progenitores.
- Si la diabetes se diagnostica pasados los 6 primeros meses de vida, el primer supuesto a descartar es una mutación en heterozigosis en INS.

Desde el punto de vista de las formas de diabetes, las mutaciones en KCNJ11 y en INS causan

predominantemente diabetes permanente; las mutaciones en ABCC8 pueden originar formas permanentes o transitorias de diabetes, con riesgo de recurrencia en etapas posteriores de la vida en aquellos pacientes en los que hay una remisión. Las mutaciones en homozigosis de INS también pueden presentar formas transitorias.

Gran parte de las mutaciones encontradas son *de novo*, pero el consejo genético es parte del tratamiento de estos pacientes. Se han descrito progenitores portadores de una mutación en línea germinal, hecho que condiciona que exista un riesgo de recidiva en otros hijos de 2-3%, a pesar de que los padres no porten la mutación en sangre periférica.

Para finalizar, el tratamiento indicado en pacientes con diabetes por alteraciones en el canal de K⁺-ATP es terapia oral con sulfonilureas. La medicación que se ha utilizado con más frecuencia y ha mostrado la eficacia en estos pacientes es la glibenclamida. Como no está aprobado el uso de sulfonilureas en diabetes infantil, la medicación se debe iniciar dentro de un ensayo clínico o a través de un uso compasivo, en centros en los que exista un equipo multidisciplinar experimentado en el manejo de la diabetes infantil.

La contribución que tienen las mutaciones en KCNJ11, ABCC8 o INS a la diabetes infantil es relevante, a pesar de su baja prevalencia, por las implicaciones que conlleva desde los puntos de vista clínico, terapéutico y de asesoramiento genético. Es posible que en un futuro no lejano se demuestre que su papel en la etiología de otros tipos de diabetes es mayor, dado que ya han sido descritos pacientes con estas mutaciones diagnosticados inicialmente de diabetes tipo 1, diabetes tipo Mody o diabetes tipo 2.

Bibliografía

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1.183-1.197.
2. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49.
3. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, Cave H, Gloyn AL, Hattersley AT, Czernichow P, Froguel P, Polak M. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53:2719-22.

4. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER *et al.* Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005; 14:925-34
5. Proks P, Arnold AL, Bruining J, Girard C, Flanagan SE, Larkin B, Colclough K, Hattersley AT, Ashcroft FM, Ellard S. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15:1793-800.
6. Girard CA, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castano L, Perez de Nanclares G, Ashcroft FM. Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch* 2006; 453:323-32.
7. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355:456-66.
8. Zhou Q, Garín I, Castaño L, Argente J, Muñoz-Calvo MT, Perez de Nanclares G and Shyng S. Neonatal Diabetes Caused by Mutations in Sulfonylurea Receptor 1: Interplay between Expression and Mg²⁺-Nucleotide Gating Defects of ATP-Sensitive Potassium Channels. *JCEM* 2010; 95(12): E473-8.
9. Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ, de Wet H, Proks P and Ashcroft FM. Review SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009 Jan 27; 364(1514):257-67.
10. Rica I, Luzuriaga C, Pérez de Nanclares G, Estalella I, Aragón A, Barrio R, Bilbao JR, Carles C, Fernández C, Fernández JM, Fernández-Rebolledo E, Gastaldo E, Giralt P, Gómez Vida JM, Gutiérrez A, López Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Muñoz M, Prieto J, Rodrigo J, Vargas F, Castaño L. The majority of cases of neonatal diabetes in Spain can be explained by known genetic abnormalities. *Diabet Med* 2007; 24: 707-13.
11. Shimomura K, Hörster F, de Wet H, Flanagan SE, Ellard S, Hattersley AT, Wolf NI, Ashcroft F, Ebinerger F. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain. *Neurology*. 2007 Sep 25; 69(13):1342-9.
12. Masia R, Koster JC, Tumini S, Chiarelli F, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. An ATP-binding mutation (G334D) in KCNJ11 is associated with a sulphonylurea-insensitive form of developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes. *Diabetes*. 2007 Feb; 56(2):328-36.
13. Peter Proks, Kenju Shimomura, Tim J. Craig, Christophe A.J. Girard and Frances M. Ashcroft*. Mechanism of action of a sulphonylurea receptor SUR1 mutation (F132L) that causes DEND syndrome. *Hum. Mol. Genet.* (2007) 16 (16): 2011-2019.
14. Edghill E, Flanagan S and Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 193-198.
15. Ellard S, Flanagan S, Girard C, Patch A, Harries L, Parrish A, Hattersley A, Ashcroft Permanent Neonatal Diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Gen* 2007; 81: 375-382.
16. Klupa T, Kowalska I, Wyka K, Skupien J, Patch AM, Flanagan SE *et al.* Mutations in the ABCC8 (SUR1 subunit of the K(ATP) channel) gene are associated with a variable clinical phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Sep; 71(3):358-62.
17. Rubio-Cabezas O, Klupa T and Malecki T. Permanent neonatal diabetes mellitus: the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 323-333.
18. Edghill EL *et al.* Origin of de novo KCNJ11 mutations and risk of neonatal diabetes for subsequent siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1773-1777.
19. Gloyn Al *et al.* Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 gene encoding the Kir6.2 subunit of the β-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3932-3935.
20. Stoy J, Steinert DF, Park S, Ye H, Philipson LH and Bell GI. Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 205-215.
21. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15040-15044.
22. Polak M, Dechaume A, Cavé H, Nimri R, Crosnier H, Vaxillaire M. Heterozygous Missense Mutations in the Insulin gene are linked to Permanent Diabetes appearing in the Neonatal Period or in Early-Infancy: a report from the French ND Study Group. *Diabetes* 2008; 57: 1115-1119.

23. Park SY, Ye H, Steiner DF, Bell GI. Mutant proinsulin proteins associated with neonatal diabetes are retained in the endoplasmic reticulum and not efficiently secreted. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Jan 15;391(3):1449-54.
24. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B *et al*. Insulin mutation screening in 1.044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008 Apr; 57(4):1034-42.
25. Colombo C, Prozio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, Beccaria L, and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). *J Clin Invest* 2008; 118 (6): 2148-2158.
26. Molven A, Ringdal M, Nordbø AM, Raeder H, Støy J, Lipkind GM *et al*. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes*, 2008 Apr;57(4):1131-5.
27. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, Lampasona V, Iafusco D *et al*. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care*, 2009 Jan;32(1):123-5.
28. O. Rubio-Cabezas, E. L. Edghill, J. Argente, A. T. Hattersley. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2009; 26 (10): 1070-1074.
29. Wang J, Takeuchi T, Tanaka S, Kubo SK, Kayo T, Lu D, Takata K, Koizumi A, Izumi T. A mutation in the insulin 2 gene induces diabetes with severe pancreatic beta-cell dysfunction in the Mody mouse. *J Clin Invest*. 1999 Jan; 103(1):27-37.
30. Herbach N, Rathkolb B, Kemter E, Pichl L, Klaften M *et al*. Dominant-negative effects of a novel mutated Ins2 allele causes early-onset diabetes and severe beta-cell loss in Munich Ins2C95S mutant mice. *Diabetes*. 2007 May; 56(5):1268-76.
31. Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O, Rica I, Locke JM *et al*. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 3105-3110.
32. Pearson P, Flechtner I, Njølstad P, Malecki M, Flanagan S, Larkin B, Ashcroft M , Polak M, Hattersley A, for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylurea in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *NEJM* 2006; 355 (5): 467-477.
33. Koster JC, Remedi MS, Dao C . ATP and sulfonylurea sensitivity of mutant ATP-sensitive K⁺ channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2645-54.
34. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini F and Barbetti F. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes due to activating mutations of the KCNJ11 gene. *Diabetología* 2006; 49: 2210-2213.
35. Codner E, Flanagan S, Ugarte F, García H, Vidal T, Ellard S , Hattersley A. Sulfonylurea treatment in young children with neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (5): e28-e29.
36. Koster JC, Canario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG and Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 1054-106
37. Slingerland AS, Nuboer R, Haddes-Algra M, Hatterley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in patient with the syndrome of intermediate development delay, early-onset generalized epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetología* 2006; 49: 2559-2563.
38. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):204-9.
39. Zwaveling-Soomawala N, Hagebeuk EE, Slingerland AS, Ris-Stalpers C, Vulsmma T, and van Trotsenburg AS. Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel ABCC8 gene mutation. *Diabetologia* 2011 February; 54(2): 469–471.
40. Rica I, Pérez de Nanclares G, Castaño I. Diabetes neonatal: defectos genéticos en la función de la célula B pancreática. *Revista Española de Pediatría* 2009; 65 (5): 478-487.

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Análisis molecular del eje GH/IGF-I en el hipocrecimiento postnatal: del laboratorio a la clínica

Ángel Campos Barros^(1, 2); Ana Gómez Núñez⁽¹⁾; Elena Gallego Gómez⁽³⁾, Ricardo Gracia Bouthelier⁽⁴⁾.

⁽¹⁾: INGEMM (*Instituto de Genética Médica y Molecular*), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz, Madrid; ⁽²⁾: Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER, U753), Instituto Carlos III, Madrid; ⁽³⁾: Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Univ. 12 de Octubre, Madrid; ⁽⁴⁾: Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hosp. Univ. La Paz, Madrid.

Resumen:

La secuenciación del genoma humano y los avances tecnológicos que permitieron su realización han permitido acercar el análisis genético a la práctica clínica, contribuyendo a mejorar el diagnóstico diferencial de numerosas patologías y el manejo terapéutico de los pacientes. La evaluación genética de los pacientes con hipocrecimiento postnatal en el laboratorio de genética molecular durante las últimas décadas ha permitido la identificación de defectos moleculares en, prácticamente, todos los niveles del eje GHRH-GH-IGF-I, lo que ha llevado a la identificación de las bases moleculares predominantes de la deficiencia de GH y deficiencia primaria de IGF-I, incorporando la evaluación genética a los algoritmos diagnósticos. Sin embargo, a pesar de los considerables avances realizados, resumidos brevemente en nuestra contribución, con los conocimientos actuales, todavía se desconoce el defecto molecular subyacente en aproximadamente un 80% de los casos de hipocrecimiento armónico postnatal, probablemente debido a la elevada complejidad de la regulación funcional del eje GH-IGF-I en el crecimiento humano. No obstante, es predecible que la inminente implementación de nuevas técnicas de análisis masivo de secuencias (NGS) a costes razonables permita en un plazo de pocos años la identificación de nuevos genes y alteraciones genéticas implicados en la etiología de estas alteraciones del crecimiento.

Palabras clave: Hipocrecimiento armónico; diagnóstico molecular; déficit de GH, déficit de IGF-I; *IGFALS*, *GHRELIN*, *GHSR*, talla baja, resistencia a GH.

Acreditaciones: Estudio financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del ISCIII (FIS 09/01266; IP: ACB).

1. Déficit de GH e hipocrecimiento postnatal

La deficiencia de hormona de crecimiento (DGH), representa una de las causas más frecuentes del hipocrecimiento armónico postnatal. Aunque su frecuencia es difícil de establecer y puede variar en función de los criterios diagnósticos y origen étnico de la población, se ha estimado una prevalencia de al menos 1/3.480 niños⁽¹⁾. Estudios recientes han estimado una incidencia variable del 5-20% de DGH en una cohorte multiregional de 7.022 casos (edad 2-14 años) de talla baja⁽²⁾. Se ha estimado asimismo, que entre un 5-30% de pacientes con DGH tienen un familiar de primer grado igualmente afectado por talla baja, lo que sugiere una causa genética subyacente. El hecho de que solo el 20% de los casos esporádicos de DGH se deban a factores ambientales o a anomalías anatómicas del eje hipotálamo-hipofisario sugiere, asimismo, la posibilidad de que una fracción significativa de los casos esporádicos tenga igualmente una base genética.

1.1 Deficiencia aislada de GH

Se conocen 4 formas mendelianas de deficiencia aislada de GH (DAGH) que varían en cuanto a la severidad del déficit, el patrón de transmisión la respuesta al tratamiento con GH y a sus bases moleculares (Tabla 1). A pesar de los avances en la caracterización de las bases moleculares de la DAGH y de la disponibilidad de nuevas técnicas de análisis genómico que facilitan su estudio de forma masiva, hasta un 75-90% de los casos de DAGH asociados a hipocrecimiento siguen considerándose idiopáticos. En un estudio reciente⁽⁴⁾ realizado en colaboración con la *Dutch Growth Foundation* (Holanda) la incidencia de mutaciones en el gen codificador de la GH (*GH1*) y gen codificador del

Tabla 1. Clasificación de la deficiencia aislada de GH (DAGH).

Tipo	Patrón de transmisión	Gen(es) involucrado(s)	Defecto molecular	Fenotipo
IA	AR	<i>GH1</i>	Delecciones completas; microdelecciones; mutaciones sin sentido en el péptido señal	Deficiencia completa de GH; hipocrecimiento severo; hipoglucemias; fenotipo peculiar; mala respuesta a rhGH por anticuerpos anti GH;
IB	AR	<i>GH1/GHRHR GHSR</i>	Mutaciones sin sentido/de cambio de sentido en homocigosis o heterocigosis combinada	Deficiencia parcial de GH; hipocrecimiento; hipoplasia hipofisaria; obesidad; buena respuesta a rhGH
II	AD	<i>GH1/GHSR</i>	Mutaciones en los puntos de empalme del exón/intrón 3 de <i>GH1</i> ; mutaciones de cambio de sentido en <i>GH1</i> o <i>GHSR</i>	Deficiencia parcial de GH; hipocrecimiento menos severo
III	ligado al X	<i>BTK</i> /otros genes?	Mutaciones en puntos de empalme	Hipocrecimiento con agammaglobulinemia

receptor de GHRH (GHRHR) fue del 6,2% y 0%, respectivamente, en una cohorte de 82 pacientes con talla baja (<-2 DE), déficit de GH y valores circulantes de IGF-I < -2 DE. El análisis de las correlaciones genotipo-fenotipo mediante regresión logística puso de manifiesto que la probabilidad de presentar mutaciones en *GH1* sólo era estadísticamente significativa en los pacientes con fenotipos más severos (IGF-I < -4 DE y test de secreción de GH < 7 mU/L), lo que sugiere la existencia de otros *loci* o mecanismos implicados en la etiopatogénesis molecular de la mayoría de los casos de DAGH estudiados asociada a talla baja. La identificación de los mismos constituye uno de los objetivos de nuestro grupo de trabajo.

Si bien los mecanismos patogénicos implicados en estas formas idiopáticas de DAGH están todavía por identificar, la caracterización detallada de la regulación de la expresión de *GH1* ha puesto de manifiesto la existencia de elementos *cis* y *trans* en el promotor proximal así como en los flancos 5'- y 3'- de *GH1*, que intervienen en la regulación transcripcional de *GH1*⁽⁵⁻⁸⁾. Asimismo, en un segmento de 500 pb del promotor proximal adyacente al sitio de iniciación transcripcional de *GH1* se han identificado hasta 15 SNPs diferentes que pueden alterar las secuencias consenso de unión a factores de transcripción, que dan origen a 60 combinaciones haplotípicas distintas^(9, 10) derivados de un proceso de conversión génica causada por el elevado grado de homología existente entre las secuencias de los 5 genes que componen el clúster de GH en el cromosoma 17⁽¹⁰⁾. Estudios funcionales mediante ensayos de gen reportero⁽⁹⁾ indicaron que los diferentes haplotipos del promotor proximal pueden inducir cambios muy significativos en los niveles de expresión de GH (hasta 12x los niveles basales) lo que implica que

podrían afectar los niveles circulantes de GH mediante su efecto sobre el control transcripcional de *GH1*. Estudios poblacionales recientes han podido confirmar, en parte, dichos resultados, demostrando la existencia de una asociación entre una forma no severa de DAGH y la presencia de un polimorfismo en el lugar de unión del receptor de vitamina D en el promotor de *GH1*⁽¹¹⁾. Asimismo, un laborioso estudio sobre la variabilidad polimórfica de toda la secuencia genómica de *GH1* en una muestra poblacional control española ha podido caracterizar la existencia de asociaciones significativas entre combinaciones de SNPs localizados tanto en el promotor proximal como en secuencias intrónicas y talla final adulta⁽¹²⁾, revalidando la hipótesis que postula la asociación entre variantes alélicas de la secuencia genómica de *GH1* y alteraciones de los niveles circulantes de GH.

Uno de los objetivos específicos perseguidos por nuestro grupo de trabajo es el de profundizar en el análisis de las secuencias reguladoras conocidas tanto del promotor proximal, como del LCR distal^(7, 8) y del silenciador en el flanco 3'⁽⁶⁾ y SNPs intrónicos, implicadas en el control transcripcional de *GH1* e identificar posibles mutaciones y haplotipos alélicos asociados a talla baja y/o DAGH, en una cohorte de pacientes con DAGH asociada a hipocrecimiento sin defecto molecular conocido en las secuencias codificantes de *GH1* y *GHRHR*.

1.2 Papel de la vía de señalización de ghrelin en el control de la secreción de GH

Ghrelin es un péptido acilado de 28 aminoácidos identificado como el ligando endógeno del receptor del secretagogo de GH (GHSR), un receptor de membrana acoplado a proteína G con 7 dominios

transmembrana, implicado en la regulación de la secreción de GH a nivel hipotalámico e hipofisario. De producción preferente en una subpoblación de las células oxínticas de la mucosa gástrica, el péptido ghrelin se expresa igualmente en el núcleo arcuado hipotalámico, implicado en la regulación del apetito, y en la glándula pituitaria, donde parece regular la liberación de GH mediante un mecanismo autocrino o paracrino⁽¹³⁾. El gen humano que codifica el precursor de ghrelin (*GHRL*) se encuentra localizado en el cromosoma 3p25-26 y codifica hasta 10 variantes de transcripción distintas cuya función específica empieza a conocerse. El ARNm de la isoforma 1 (NM_016362.3) da lugar a un péptido precursor de 117 aminoácidos conocido como preproghrelin⁽¹⁴⁾. Su procesamiento mediante la acilación de un residuo de serina en posición 3 (Ser3) por ácido octanoico, y el posterior clivaje del péptido señal da lugar a un fragmento amino terminal acilado de 28 aminoácidos que constituye la forma madura de ghrelin⁽¹³⁾. La acilación de ghrelin en la Ser3, catalizada por una Acil-transferasa específica (GOAT; *Ghrelin O-Acyl-Transferase*) recientemente identificada^(15,16), representa un paso esencial para su activación biológica y constituye además una peculiaridad singular de ghrelin, por ser éste el único péptido hormonal conocido, modificado por un ácido graso^(13, 15, 16). Tanto la forma acilada (*n-octanoil-ghrelin, acyl-ghrelin, AG*) como la no acilada (*des-acyl-ghrelin, DAG*) coexisten en la circulación, siendo el DAG circulante más abundante que AG (5:1), en condiciones fisiológicas^(16, 17). La incapacidad de DAG de desplazar a AG marcado radiactivamente de sus sitios de unión en hipotálamo y glándula hipofisaria, y su falta de actividad demostrable como secretagogo de GH, hizo que fuera considerado como una molécula no activa en la regulación de la secreción de GH. Sin embargo, se ha visto que la sobreexpresión de DAG en un modelo de ratón transgénico, genera un fenotipo de ratón pequeño, caracterizado por una disminución de peso y talla asociada a niveles circulantes de IGF-I significativamente disminuidos, lo que sugiere que DAG podría modular de alguna manera los efectos de AG endógeno sobre el eje de GH/IGF-I⁽¹⁸⁾. Si bien se ha demostrado fehacientemente que la aplicación exógena de ghrelin estimula la liberación de GH mediante interacción con el receptor GHSR-1a de forma dosis dependiente⁽¹³⁾, el postulado papel de ghrelin endógeno en la regulación de la secreción de GH y su lugar de acción no han podido ser establecidos con claridad.

Estudios previos han demostrado la capacidad de unión a membranas y estimulación de la liberación de GH en cultivos celulares hipofisarios, lo que indica que AG podría ejercer su acción secretagoga directamente a nivel hipofisario. No obstante, otros estudios han demostrado que secretagogos farmacológicos de GH, tales como la hexarelin, no son

capaces de estimular la secreción de GH en pacientes con defectos en el receptor de GHRH⁽¹⁹⁾, así como una marcada acción sinergística de ghrelin sobre la secreción de GH regulada por GHRH⁽²⁰⁾, lo que parece indicar la existencia de un componente hipotalámico en la acción secretagoga de GH de ghrelin. En este sentido el estudio realizado por Nass *et al.*⁽²¹⁾ puso de manifiesto que en individuos adultos mantenidos en un régimen normal de comidas regulares la AG endógena ejerce una acción amplificadora de los pulsos secretores de GH, regulados por las acciones contrapuestas de GHRH y somatostatina. Sus estudios pusieron igualmente de manifiesto, que el ayuno sostenido induce un incremento de la masa y amplitud del pulso de GH sin alterar su frecuencia, a pesar de una disminución aparente de los niveles circulantes de AG, lo que indica la existencia de mecanismos hipotalámicos o hipofisarios alternativos en este estado. En este sentido es importante resaltar también el trabajo realizado por García *et al.*⁽²²⁾ en el que se demuestra que tanto el secretagogo de GH, GHRP6, como ghrelin, son capaces de regular al nivel transcripcional la expresión del factor de transcripción Pit-1, en cultivos primarios de células adenohipofisarias de rata, mediante su interacción con el receptor GHSR-1a.

La identificación y caracterización funcional de las primeras mutaciones de *GHSR* en dos familias independientes⁽²³⁾, confirmaron por primera vez la implicación de la vía de señalización de ghrelin en la etiología molecular de la DGH asociada a hipocrecimiento postnatal. Trabajos posteriores identificaron nuevas mutaciones de *GHSR* en pacientes con DGH y talla baja idiopática^(24, 25) así como en pacientes con retraso constitucional del crecimiento⁽²⁶⁾.

Por otra parte, sabemos que en el ser humano, al igual que en la rata, a nivel hipofisario la expresión de *GH1* está controlada principalmente por PIT1 mediante su interacción con 2 sitios de unión específicos, altamente conservados, localizados en el promotor proximal de *GH1*, y con otros tres sitios de unión específicos de PIT1 localizados en la región distal de control transcripcional (LCR) de *GH1*, localizada 14.5 kb aguas arriba de *GH1*^(7, 8, revisado en 27). Por todo lo expuesto resulta, por lo tanto, fundamentado considerar que la capacidad de control transcripcional de la expresión de PIT1 mediada por la interacción de AG con su receptor, GHSR-1a, confiere a la vía de señalización de ghrelin un potencial papel central en la regulación de la síntesis adicionalmente al observado control de la secreción de GH al nivel hipofisario. Por ello, los genes codificantes de los enzimas implicados en los mecanismos de acilación (GOAT) y desacilación de ghrelin (*LYPLAI, BCHE*) junto con los codificantes del péptido precursor (*GHRL*) y su receptor

(*GHSR*), constituyen excelentes candidatos funcionales potencialmente implicados como determinantes o modificadores genéticos de la deficiencia idiopática de GH, por lo que su estudio constituye otro de los objetivos principales de nuestro grupo de trabajo.

2. Determinantes genéticos de la resistencia a GH y deficiencia primaria de IGF-I e hipocrecimiento postnatal

Un considerable número de estudios en la literatura (5, 28) han puesto de manifiesto que aproximadamente el 25% de los casos diagnosticados como talla baja idiopática evaluados manifiestan un déficit de IGF-I en presencia de niveles normales o elevados de GH, lo que ha sido definido como deficiencia primaria de IGF-I (DPIGFI), en contraposición a la deficiencia de IGF-I secundaria a déficit de GH. Los pacientes con déficit del crecimiento postnatal asociado a DPIGFI representan el grupo más numeroso de casos de hipocrecimiento armónico postnatal.

2.1 Resistencia o insensibilidad a GH

La DPIGFI puede aparecer asociada a mutaciones en el gen de *GHR* que dan lugar a un síndrome de insensibilidad a GH (GHI), conocido como síndrome de Laron en su manifestación más severa (29), causada por mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta del gen *GHR*, o a mutaciones autosómico dominantes que se asocian con un fenotipo mucho más leve conocido como insensibilidad parcial a GH (30). Si bien desde su primera descripción en el año 1966, se han identificado más de 250 pacientes con mutaciones en el gen de *GHR* y se conocen más de 70 mutaciones diferentes de *GHR* que dan lugar a un fenotipo de déficit de hipocrecimiento asociado a déficit de IGF-I en presencia de valores normales de GH, la incidencia de este tipo de mutaciones en pacientes con deficiencia primaria de IGF-I es relativamente baja, explicando un porcentaje <10% de los casos de DPIGFI estudiados al nivel molecular (31, 32).

Defectos en los genes involucrados en la cascada de señalización post-receptor, fundamentalmente *STAT5b*, constituyen una segunda causa genética de baja frecuencia de resistencia a la acción de GH, caracterizada por un fenotipo de insensibilidad a GH e inmunodeficiencia (MIM 245590), que no altera el crecimiento intrauterino, se transmite según un patrón AR causando niveles muy disminuidos de IGF-I e IGBP3 y que puede presentarse con hiperprolactinemia. Hasta el momento se han identificado un total de 10 casos de DPIGFI debidos a 7 mutaciones diferentes de *STAT5b* (32). Si bien se ha observado un grado de afectación de la talla variable en los portadores heterocigotos de las mutaciones descritas hasta la fecha, de momento se

desconoce si la haploinsuficiencia de *STAT5b* por mutaciones en heterocigosis, puede asociar con un fenotipo menos severo de GHI y déficit del crecimiento por deficiencia primaria de IGF-I.

Otros defectos en la vía de señalización post-receptor se han visto, igualmente, en pacientes con síndrome de Noonan, en los que mutaciones en el gen *PTPN11*, que codifica SHP-2, una fosfatasa que interviene en la defosforilación de *STAT5b*, pueden afectar la acción de GH, disminuyendo los niveles de IGF-I y la respuesta al tratamiento con rhGH (33, 34).

Se han descrito igualmente, muy pocos casos de mutaciones del gen *GH1* que generan una GH biológicamente inactiva (MIM 262650), causantes de un fenotipo de GHI y talla baja caracterizado por un déficit de IGF-I en presencia de niveles normales de GH, descrito por primera vez por Kowarski et al (35).

2.2. Deficiencia primaria de IGF-I

Se conocen solamente 6 mutaciones del gen de *IGF1* (MIM 608747) que dan lugar a un fenotipo de DPIGFI más severo, con hipocrecimiento que se manifiesta tanto en el periodo prenatal como en el postnatal. Todos los pacientes descritos hasta la fecha presentaron un crecimiento intrauterino restringido al nacimiento, microcefalia, un rasgo característico que los distingue de los pacientes con síndrome de Silver-Russel (macrocefalia) y severo retraso del crecimiento postnatal que, en algunos casos, se acompañaba de déficit neurosensoriales y del desarrollo psicomotor (36-38). El fenotipo hormonal se caracteriza por presentar niveles indetectables de IGF-I, en los pacientes con mutaciones en homocigosis y <-2.0 DE, en los dos casos descritos con mutaciones de *IGF1* en heterocigosis (39, 40). Los niveles basales y post estimulación de GH se encuentran por encima de la normalidad, mientras que los niveles de IGFBP-3 y ALS se mantienen dentro de la normalidad o elevados en todos los casos descritos hasta la fecha. Los dos casos de mutaciones en heterocigosis en *IGF1* recientemente descritos (39, 40), sugieren, sin embargo, que pueden existir formas de DPIGFI asociadas a haploinsuficiencia de IGF-I, que se transmitan según un patrón AD, cuya incidencia y prevalencia deberá ser estudiada de forma más sistemática en este grupo numeroso de pacientes con DPIGFI sin defecto molecular conocido.

2.3. Deficiencia primaria de ALS

En el año 2004 Domené et al. (41), describieron la primera identificación de una mutación en el gen *IGFALS* en un paciente que presentó un déficit del crecimiento postnatal asociado a niveles muy disminuidos de IGF-I e IGFBP3, en presencia de valores

Tabla 2. Determinantes genéticos conocidos de la deficiencia primaria de IGF-I.

Genes involucrados	Patrón de transmisión	Defecto molecular	Fenotipo
<i>GHR</i>	AR/AD	Mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, en puntos de empalme, microdeleciones/inserciones	AR: Síndrome de Laron; AD: Peso y talla normal al nacimiento; GH normal o supranormal; IGF-I, IGFBP3, ALS disminuidos;
<i>STAT5b</i>	AR	Mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, en puntos de empalme, microdeleciones/inserciones	Resistencia a GH con inmunodeficiencia ; GH normal o supranormal; IGF-I, IGFBP3, ALS disminuidos; peso y talla normal al nacimiento; hiperprolactinemia; eccema atópico
<i>GH1</i>	AD	Mutaciones de cambio de sentido	Síndrome de Kowarski; GH normal o supranormal; IGF-I, IGFBP-3 y ALS disminuidos; peso y talla normal al nacimiento
<i>IGFALS</i>	AR/AD	Mutaciones de cambio de sentido, sin sentido, <i>micro indels</i>	AR: Peso y talla al nacimiento pueden ser disminuidos; IGF-I e IGFBP-3 muy disminuidos; ALS indetectable; retraso del desarrollo puberal; hiperinsulinemia; insulino-resistencia; AD: Peso y talla al nacimiento pueden ser inferiores a la norma <u>en niñas</u> ; déficit parcial de IGF-I, IGFBP3, y ALS; variabilidad fenotípica intrafamiliar, portadores no afectos
<i>IGF1</i>	AR/AD	Delecciones completas, mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, en puntos de empalme	CIR, microcefalia ; AR: niveles indetectables de IGF-I, retraso severo del crecimiento postnatal, niveles normales o elevados de IGFBP-3 y ALS ; AD: IGF-I <-2.0 DE; talla < -4.0DE

supranormales de GH. *IGFALS* es el gen codificante de la subunidad ácido lábil (ALS) del complejo ternario IGFBP3-IGF-I-ALS que regula la biodisponibilidad de IGF-I en el torrente circulatorio. Desde entonces tanto desde otros grupos ⁽⁴²⁻⁴³⁾ como desde nuestro grupo de trabajo ⁽⁴⁴⁾ se han descrito hasta 16 nuevos casos que confirman la implicación de mutaciones en homocigosis en el gen *IGFALS*, codificador de la subunidad ácido-lábil (ALS), como la base molecular de la deficiencia primaria de ALS (ORPHA140941) asociada a marcados déficits circulantes de IGF-I, IGFBP-3 e hiperinsulinemia en pacientes con hipocrecimiento postnatal (<-2,5 DE) moderado, asociado en algunos casos a retrasos del desarrollo puberal. Concretamente nuestro grupo de trabajo realizó la identificación clínica y molecular de las tres primeras familias españolas con deficiencia primaria de ALS debida a mutaciones recesivas en el gen *IGFALS* ⁽⁴⁴⁾, caracterizando la mutación p.Asn276Ser, identificada hasta la fecha en un total de 5 familias españolas, como una mutación ancestral en la población española. Asimismo

en contribuciones más recientes ⁽⁴⁵⁾, hemos podido constatar que mutaciones en *IGFALS* representan el defecto molecular más frecuente (13%) en una cohorte de 92 pacientes con hipocrecimiento postnatal (talla <-2.0 DE) y déficit variable de IGF-I (<1.5 DE) (Campos-Barros *et al.* en preparación) en los que se examinaron los genes *GHR*, *IGFALS*, *IGF1* e *IGFBP3* de forma sistemática, lo que sugiere que se trata de una causa de hipocrecimiento postnatal más frecuente de lo que inicialmente se pensó. Asimismo, nuestros estudios y los de otros grupos ⁽⁴⁶⁾ han permitido la detección de individuos con mutaciones en heterocigosis de *IGFALS* asociadas a déficit del crecimiento postnatal y niveles disminuidos de IGF-I, IGFBP3 y ALS, lo que sugiere que la deficiencia parcial de ALS puede representar un factor etiológico coadyuvante en el hipocrecimiento postnatal asociado a déficit moderado de IGF-I.

En conjunto, nuestros datos y los de otros autores indican que alteraciones en genes codificantes de factores reguladores de la biodisponibilidad de GH

e IGF-I pueden jugar un papel como determinantes o modificadores genéticos tanto de la deficiencia idiopática de GH como en la DPIGFI.

A pesar de los avances realizados en el conocimiento de las bases genéticas de la deficiencia idiopática de GH y deficiencia primaria de IGF-I asociadas a hipocrecimiento armónico en las últimas décadas, la contribución de los estudios genéticos a la identificación de las bases moleculares subyacentes sigue siendo relativamente modesta, identificándose un defecto molecular en sólo un 10-20% de los casos estudiados, lo que nos indica la existencia de otras causas genéticas todavía por identificar. No obstante, es predecible que la implementación de nuevas técnicas de análisis masivo de secuencias (NGS) y su probable rápida aplicación al diagnóstico clínico rutinario mediante el análisis de paneles de genes candidatos, exomas y/o genomas individuales, a costes razonables, nos permita en un plazo de pocos años identificar nuevos genes y alteraciones genéticas implicadas en la etiología molecular del hipocrecimiento armónico.

Bibliografía

1. Lindsay R, Feldkamp M; Harris D, et al. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994; 125:29-35.
2. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, et al. The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children. *Clin Med & Res* 2006; 4: 180-183.
3. Campos Barros A, Argente J. Bases moleculares del hipocrecimiento armónico. *Rev Esp Ped* 2002; 58:73-90.
4. De Graaff LCG, Argente J, Veenma DCM, Herrebout MAC, Friesema ECH, Uitterlinden AG, Drent ML, Campos-Barros A, Hokken-Koelega ACS. Genetic Screening of a Dutch Population with Isolated Growth Hormone Deficiency. *Clin. Endocrinol (Oxford)* 2009; 70: 742-750 .
5. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:11-31.
6. Trujillo MA, Sakagashira M, Eberhardt NL. The human growth hormone gene contains a silencer embedded within an Alu repeat in the 3'- flanking region. *Mol Endocrinol* 2006; 2559-75.
7. Tamra L, Hunsaker, Holly S, Jefferson, J, Kaitlin Morrison, Andrew J, Franklin and Brian M. Shewchuk POU1F1-Mediated Activation of hGH-N by Deoxyribonuclease I Hypersensitive Site II of the Human Growth Hormone Locus Control Region. *J. Mol. Biol.* (2012) 415, 29–45.
8. Yugong Ho, Felice Elefant, Stephen A. Liebhader, Nancy E. Cooke. Locus Control Region Transcription Plays an Active Role in Long-Range Gene Activation. *Molecular Cell* 2006; 23: 365–375.
9. Horan, M., Millar, DS, Hedderich J, et al. Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. *Human Mutation* 2003; 21, 408–423.
10. Wolf A, Millar DS, Caliebe A, et al. A gene conversion hotspot in the human growth hormone (GH1) gene promoter. *Hum Mut* 2009; 30:239-247.
11. Giordano M, Godi M, Mellone S, Petri A, Vivenza D, Tiradani L, Carlomagno Y, Ferrante D, Arrigo T, Cornelì G, Bellone S, Giacopelli F, Santoro C, Bona G, Momigliano-Richiardi P. A functional common polymorphism in the vitamin D-responsive element of the GH1 promoter contributes to isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1005-1012.
12. Esteban C, Audí L, Carrascosa A, et al. Human growth hormone (GH1) gene polymorphism map in a normal-statured adult population. *Clin Endocrinol* 2007; 66:258-268.
13. Kojima M & Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85:495-522.
14. Wajnrajch MP, Ten IS, Gertner JM, Leibel RL. Genomic organization of the human Ghrelin gene. *The Journal of Endocrine Genetics* 2000; 1: 231-3.
15. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008; 132:387-396.
16. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl Ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 279:909-913.
17. Liu J, Prudom C, Nass R, et al. Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men. *J Clin Endocrinol & Metab* 2008; 93:1980-7.
18. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 146: 355-64.
19. Maheshwari HG, Rahim A, Shalet SM, Baumann G. Selective lack of growth hormone (GH) response

- to the GH-releasing peptide hexarelin in patients with GH-releasing hormone receptor deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:956–959.
20. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4552–4555.
21. Nass R, Farhy L, Liu J, Prudom C et al., Evidence for acyl-ghrelin modulation of growth hormone release in the fed state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1988-94.
22. García A, Álvarez CV, Smith RG, Dieguez C. Regulation of PIT-1 expression by ghrelin and GHRP-6 through the GH secretagogue receptor. *Mol Endocrinol* 2001; 15:1484-1495.
23. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, et al. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest* 2006; 116:760-768.
24. Hiroshi Inoue, Natsumi Kangawa, Atsuko Kinouchi, Yukiko Sakamoto, Chizuko Kimura, Reiko Horikawa, et al., on behalf of the Japan Growth Genome Consortium. Identification and Functional Analysis of Novel Human Growth Hormone Secretagogue Receptor (GHSR) Gene Mutations in Japanese Subjects with Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E373–E378.
25. Pantel J., Legendre M., Nivot S., Morisset S., Vie-Luton M.P ., Le Bouc Y., Epelbaum J., and Amselem S.. Recessive Isolated Growth Hormone Deficiency and Mutations in the Ghrelin Receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4334–4341.
26. Pugliese-Pires P.N., Fortin J.P., Arthur T., Latronico A.C., Mendonca B.B., F Villares. S. M., Parnhold I.J , Kopin A.S., Jorge A.A.L.. Novel inactivating mutations in the GH secretagogue receptor gene in patients with constitutional delay of growth and puberty. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165: 233–241.
27. Campos-Barros A. Heath KE, Argente J. Genetic basis of proportional short stature. *Adv Exp Med Biol* 2005; 567:341-383.
28. Rosenfeld RG. Pharmacogenomics and pharmacoproteomics in the evaluation and management of short stature. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: S27-S31.
29. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966; 2:152–155.
30. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, AttieKM Gesundheit N, Rundle AC, Wells JA, Carlsson LM. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1093–1098.
31. Bang P Statement 3: A low serum IGF-I level in idiopathic short stature patients indicates partial GH insensitivity. *Ped. Endocrinol. Rev.* 2008; 5 (Suppl.3): 841-846.
32. David A., Hwa V., Metherell L.A., Netchine I., Camacho-Hubner C., Clark A.J.L., Rosenfeld R.G., and Savage M.O.. Evidence for a Continuum of Genetic, Phenotypic, and Biochemical Abnormalities in Children with Growth Hormone Insensitivity. *Endocrine Reviews* 2011; 32 472–497.
33. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5377–5381.
34. Binder G Response to growth hormone in short children with Noonan syndrome: correlation to genotype. *Horm Res* 2009; 72 (Suppl 2):52–56.
35. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH .Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:461–464.
36. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-likegrowth factor-I gene. *N Engl J Med* 1996; 335:1363–1367.
37. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2855–2864.
38. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:181–190.
39. Fuqua JS, Hwa V, Rosenfeld RG. Identification of a heterozygous IGF1 gene splice mutation. Proc 8th Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/ European Society for Paediatric Endocrinology, NewYork, 2009 (Abstract P01-075).

40. van Duyvenvoorde HA, van Setten PA, Walenkamp MJ, van Doorn J, Koenig J, Gauguin L, Oostdijk W, Ruivenkamp CA, Losekoot M, Wade JD, De Meyts P, Karperien M, Noordam C, Wit JM. Short stature associated with a novel heterozygous mutation in the insulin-like growth factor 1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E363–E367.
41. Domené HM, Bengolea SV, Martinez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, Heinrich JJ, Jasper HG. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Eng J Med* 2004; 350:570-577
42. Domené HM, Scaglia PA, Lteif A, Mahmud FH, Kirmain S, Frystyk J, Bedecarrás P, Gutiérrez M, Jasper HJ. Phenotypic effects of null and haploinsufficiency of acid labile subunit in a family with two novel IGFALS gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4441-4450.
43. Hwa V, Haeusler G, Pratt KL, Little BM, Frisch H, Koller D, Rosenfeld RG. Total absence of functional acid labile subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1826-1831.
44. Heath KE, Argente J, Barrios V, Pozo J, Díaz-González P, Martos GA, Caimari M, Gracia R, Argente J, Campos-Barros A. Primary acid-labile subunit (ALS) deficiency due to recessive IGFALS mutations results in postnatal growth deficit associated to low circulating IGF-I and IGFBP-3 levels, and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1616-24.
45. De Frutos S, Barroso E, Gomez A, Gracia-Bouthelier R, Gallego-Gómez E, Heath KE, Campos-Barros A. IGFALS mutations represent the most frequent molecular defect in a cohort of patients with primary IGF-I deficiency and postnatal growth deficit. *Horm Res*. 2011; 76 (Suppl.2) 43.
46. Fofanova-Gambetti OV, Hwa V, Wit JM, Domené HM, Argente J, Bang P, Hogler W, Kirsch S, Pi-hoker C, Chiu HK, Cohen L, Jacobsen C, Jasper HG, Haeusler G, Campos-Barros A, Gallego-Gómez E, Gracia-Bouthelier R, van Duyvenvoorde HA, Pozo J, Rosenfeld RG. Impact of heterozygosity for acid-labile subunit (IGFALS) gene mutations on stature: results from the International Acid-LabileSubunit Consortium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4184–4191.

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Expresión y contenido placentario de los componentes del eje somatotrófico en niños con alteraciones del crecimiento fetal

Germán Iñiguez y Fernando Cassorla

*Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Hospital Clínico San Borja Arriarán.
Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.*

Resumen:

El eje somatotrófico (IGFs/IGBPs/ALS/IGF-IR) en humanos tiene una importante participación tanto en el crecimiento prenatal como en el postnatal. Los IGFs circulan en la sangre principalmente como un complejo ternario con IGFBP-3 y ALS, lo que permite prolongar su vida media. Los IGFs actúan a través de su receptor con actividad tirosina quinasa, IGF-IR.

Hemos estudiado la expresión génica y proteica de los componentes del eje somatotrófico en placetas humanas de término de recién nacidos pequeños (PEG), adecuados (AEG) y grandes (GEG) para su edad gestacional. Esta investigación se realizó en placetas provenientes de 30 niños PEG, 35 niños AEG y en 28 niños GEG, estudiando la expresión génica y contenido proteico, tanto en la placa coriónica como en la basal, de IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, ALS e IGF-IR.

El resultado de nuestros estudios demuestra que, tanto la expresión génica como el contenido proteico de IGF-I, IGFBP-3, ALS e IGF-IR, se encuentran aumentados en las placetas de niños PEG en comparación con las placetas de niños GEG. Las diferencias encontradas en la expresión y/o contenido de los componentes del eje somatotrófico podrían representar un mecanismo de adecuación de la placenta en respuesta a una alteración del crecimiento fetal.

Introducción

El crecimiento embrionario y fetal comienza con la proliferación, organización y diferenciación del embrión, para luego continuar con el crecimiento y la maduración funcional de los distintos tejidos y órganos fetales. Este proceso depende tanto de la carga genética del embrión como de la unidad

materno-feto-placentaria responsable de aportar el oxígeno y los nutrientes necesarios para el desarrollo fetal. También se deben considerar como elementos importantes en el crecimiento fetal condiciones como el peso inicial y la ganancia de peso de la madre durante la gestación, además de las características hormonales de la madre y del feto.

Alrededor del 85% de los recién nacidos tienen un peso al nacimiento dentro de rangos normales, 2.500 – 4.000 g (niños nacidos adecuados para su edad gestacional [AEG]) considerando gestaciones a término (37-41 semanas). Alrededor de un 7- 8% de los recién nacidos tienen un peso por debajo de lo esperado para su edad gestacional (pequeños para la edad gestacional [PEG]), es decir bajo el percentil 10 (< 2.500 g en gestaciones a término)^{1,2}. Por otro lado, alrededor de un 8% de los recién nacidos tiene un peso al nacimiento mayor al percentil 90 (grandes para la edad gestacional [GEG], >4.000 g en gestaciones a término). Las alteraciones en el crecimiento fetal conducen al nacimiento de niños PEG o GEG, los que pueden exhibir un aumento en su morbilidad y mortalidad neonatal, así también con un aumento en el riesgo de patologías en la vida adulta, tales como enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes tipo 2³.

Eje somatotrófico

El eje somatotrófico está conformado por la hormona del crecimiento y su factor liberador hipotalámico, así como por los factores de crecimiento similares a insulina (IGF-I e IGF-II), los que median acciones tanto mitogénicas como metabólicas⁴. Los IGFs circulan unidos a proteínas ligantes de IGFs (IGFBPs), que regulan la vida media y las acciones biológicas de los IGFs. Posnatalmente estas proteínas son producidas principalmente por el hígado, siendo también producidas localmente

por el riñón, hueso y tejido adiposo, entre otros órganos. Hasta el momento se han caracterizado 6 IGFBPs (IGFBP-1 a IGFBP-6), siendo la IGFBP-3 la más abundante. Esta proteína se une con similar afinidad a IGF-I e IGF-II. Por otro lado, la subunidad ácido lábil (ALS) es una glicoproteína de alrededor de 85 kDa que se produce fundamentalmente en el hígado. Su principal acción es permitir la formación de un complejo ternario con IGF-I e IGFBP-3, lo que permite prolongar la vida media de IGF-I de algunos minutos a varias horas⁵ (Fig.1).

Los IGFs actúan a través de un receptor tirosina quinasa (IGF-IR) que está ubicado en la superficie celular (Fig. 1). Este receptor consiste en un heterotetrámero compuesto de 2 subunidades alfa extracelulares y 2 subunidades beta de transmembrana, en cuya porción citoplasmática se encuentra su dominio quinásico. Si bien es cierto existe una alta homología entre la insulina y el IGF-I y, además, entre el receptor de insulina (IR) y el de IGFs (IGF-IR), la afinidad IGF-I por su receptor es 100 a 1.000 veces mayor que la de insulina⁶.

Después de la autofosforilación IGF-IR, la proteína SHC (proteína que contiene SH2) es reclutada para el receptor y se fosforila en residuos de tirosina. La proteína activada SHC se une el adaptador de GRB2 (receptor del factor de crecimiento proteína unidad-2), lo que permite el reclutamiento de SOS por el IRS. Este complejo permite la fosforilación de

RAS. Una vez activado RAS, se inician una serie de cascadas de fosforilación secuencial que implican la serina / treonina quinasa Raf, MEK 1/2 (MAP quinasas), y ERK1/2 (quinasas reguladas por señales extracelulares). Esta vía de señalización IGF-IR ha sido más estrechamente asociada con la diferenciación celular y la migración pero, en algunos casos, también puede regular el mecanismo de la apoptosis.

Paralelamente, la activación de IGF-IR lleva a la fosforilación del sustrato para el receptor de insulina (IRS-1). Esta proteína contiene sitios específicos de fosforilación de tirosina, que son responsables de su asociación con diversas proteínas citoplasmáticas con dominio SH2, dando lugar a la activación de múltiples vías de señalización. Estas incluyen la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3 K), la que a través de una serie de fosforilaciones permite la activación de la proteína quinasa B/AKT. Esta vía de señalización de IGF-IR se ha relacionado principalmente con señales metabólicas como captación de glucosa y síntesis de glicógeno y proteínas⁷.

Por otro lado, la placenta es un órgano fetal ubicado en la interfase de la circulación materno-fetal. La placenta puede actuar como un sustituto de los órganos fetales, cuando éstos no han alcanzado su plena madurez, con el propósito de mantener el desarrollo fetal⁸.

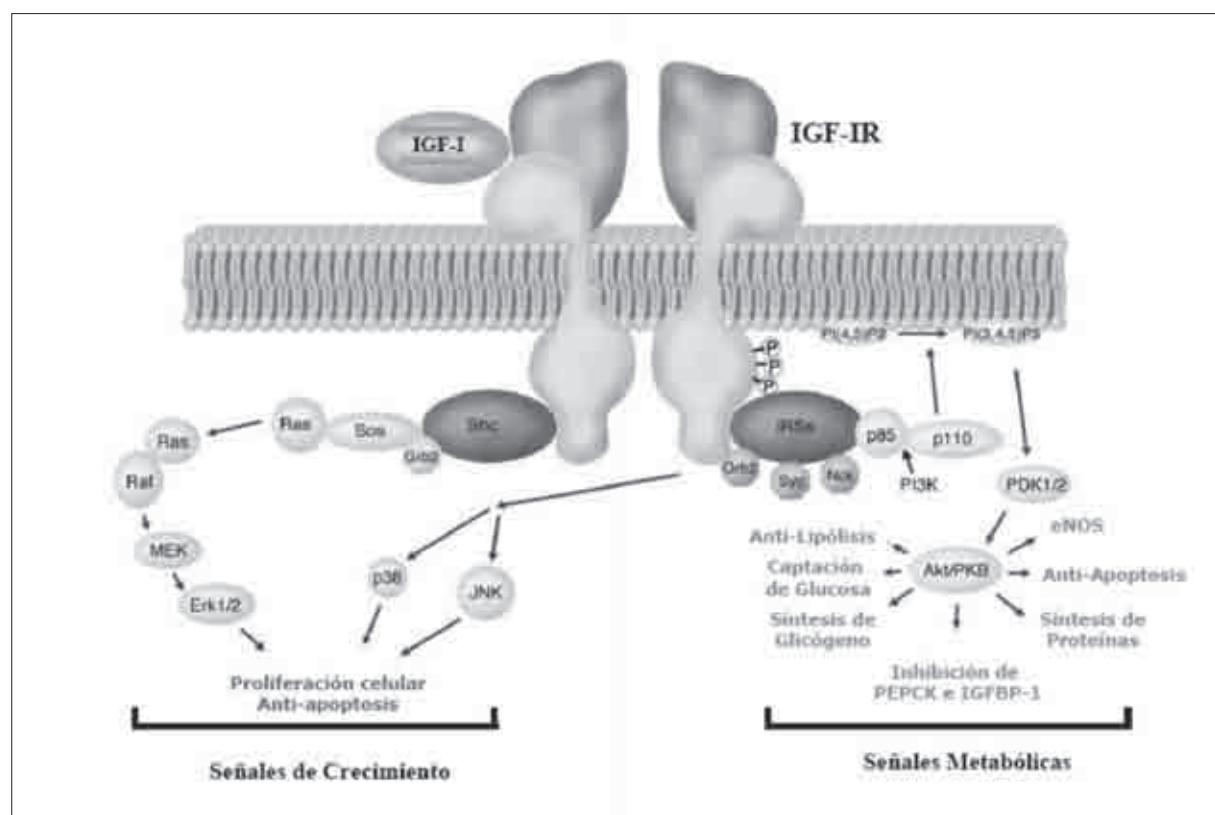


Figura 1. Señalización para receptor tipo 1 de IGF-I

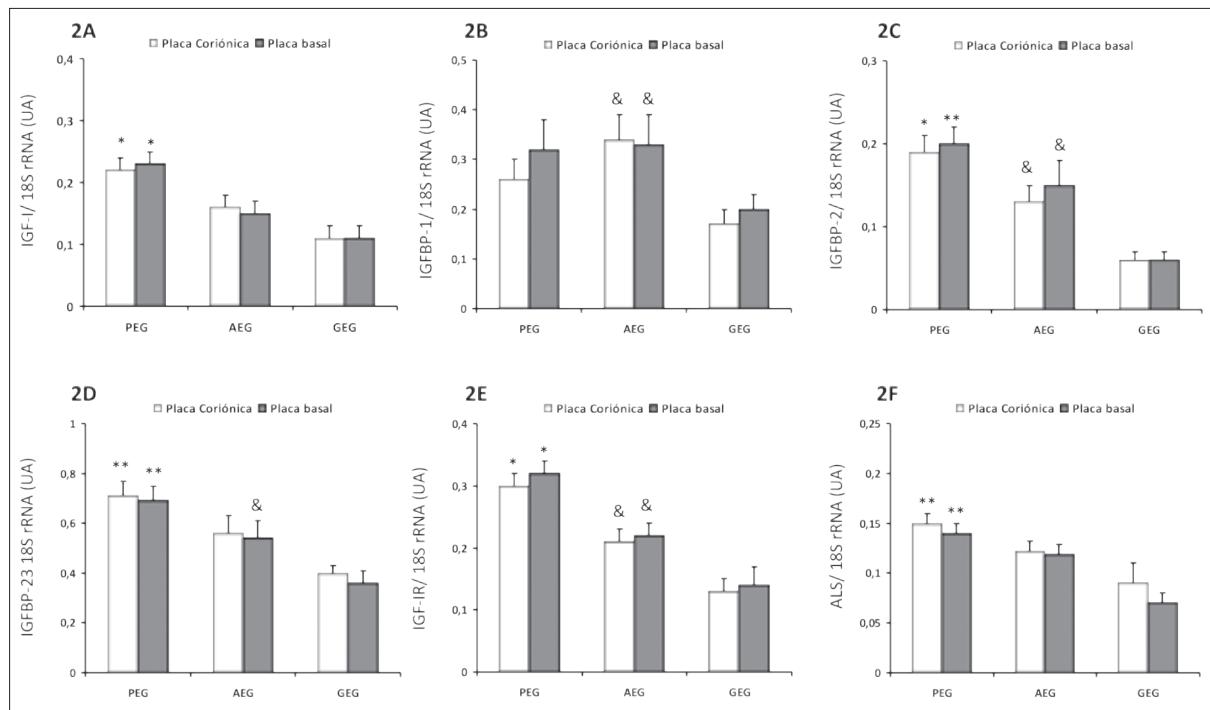


Figura 2. Expresión génica de IGF-I (A), IGFBP-1 (B), IGFBP-2 (C), IGFBP-3 (D), IGF-IR (E) y ALS (F) en placas humanas de término. Se muestran los contenidos de los mRNA tanto en la placa coriónica como basal de las placas PEG, AEG y GEG. Los resultados se expresan como promedio ± error estándar.

* p<0.05 PEG vs AEG y GEG; ** p<0.05 PEG vs GEG; & p<0.05 AEG vs GEG.

Una de las principales funciones de la placenta es el transporte de nutrientes maternos al feto, modulando la transferencia de casi todos los nutrientes y gases entre la madre y el feto. Además, es capaz de producir una gran variedad de hormonas y factores de crecimiento⁹, ya que diversos componentes del eje somatotrófico son expresados por la placenta humana¹⁰.

Una expresión prenatal alterada de IGFs y/o su receptor puede influir sobre el crecimiento fetal. Polimorfismos de *igf1* se han relacionado con el peso y talla de nacimiento y mutaciones en IGF-IR se han documentado en niños nacidos PEG^{11, 12}. En ratones, se ha mostrado que delecciones para *igf1* o *igf2* se asocian con pesos de nacimiento un 40% inferior a lo normal¹³. En la especie humana, delecciones en *igf1* o mutaciones en el receptor se han asociado con restricción del crecimiento intrauterino^{11,14}. Sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado en detalle el papel del eje somatotrófico placentario sobre el crecimiento fetal en el ser humano. Por este motivo, nos planteamos estudiar la expresión y contenidos de IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, ALS e IGF-IR en placas humanas de término de recién nacidos normales y con alteraciones del crecimiento fetal.

Expresión placentaria de los mRNA de *igf1*, *igf2*, *igfbp1*, *igfbp2*, *igfbp3*, *als* e *igfir*

Estudiamos la expresión de los distintos componentes del eje somatotrófico placentario en 30 niños PEG, 35 niños AEG y en 28 niños GEG, clasificados de acuerdo a las tablas de peso de nacimiento vigentes en Chile¹⁵. Las placas recogidas se procesaron dentro de una hora y se obtuvieron trozos de la placa basal (materna) y de la placa coriónica (fetal)¹⁶. La expresión génica fue estudiada en las placas mediante RT-PCR. Encontramos que la expresión del mRNA para IGF-I es alrededor de un 33% mayor, tanto en la placa basal como en la placa coriónica, de las placas PEG en comparación a las placas AEG y en alrededor de un 50% mayor en comparación con las placas GEG¹⁷ (Fig. 2A).

La expresión del mRNA para IGF-II fue un 34% mayor en la placa basal de las placas PEG en comparación con las GEG, no encontrando diferencias en la placa coriónica¹⁷. La expresión del mRNA de IGFBP-1 fue similar entre las placas PEG y AEG, pero fue mayor en las placas AEG comparadas con las GEG, tanto en la placa coriónica como en la basal (Fig. 2B). Por otro lado, la expresión del mRNA de IGFBP-2 e IGFBP-3 fue mayor, tanto en la placa coriónica como en la placa basal, de las placas PEG en comparación con las placas GEG (Figs. 2C-D). El contenido del mRNA para IGF-IR fue un 50% mayor en las placas PEG comparadas con las GEG y el contenido en las placas AEG fue un 35% mayor al encontrado en las placas GEG (Fig. 2E).

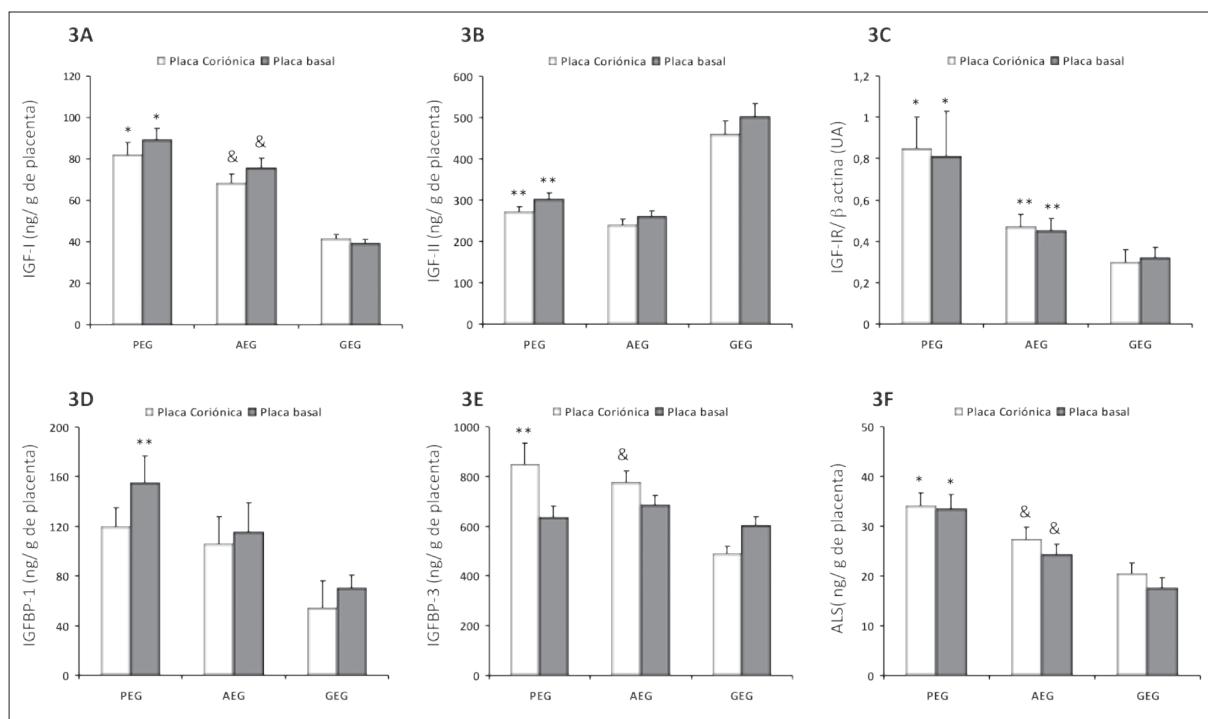


Figura 3. Contenido proteico de IGF-I (A), IGF-II (B), IGF-IR (C), IGFBP-1 (D), IGFBP-3 (E) y ALS (F) en placas humanas de término. Se muestran los contenidos proteicos tanto de la placa coriónica como basal de las placas PEG, AEG y GEG. Los resultados se expresan como promedio ± error estándar.

* p<0.05 PEG vs AEG y GEG; ** p<0.05 PEG vs GEG; & p<0.05 AEG vs GEG).

Más recientemente hemos descrito, por primera vez, que la placenta humana es capaz de expresar el mRNA para ALS¹⁸, encontrando además que el contenido del mRNA para ALS es mayor tanto en la placa coriónica como en la placa basal de las placas AEG. Además, la expresión del mRNA de ALS es mayor en las placas PEG en comparación a las placas GEG (Fig. 2F). Estos resultados demuestran que la placenta humana expresa los principales componentes del eje somatotrófico y que la expresión del mRNA de estos genes varía de acuerdo al peso al nacimiento.

Contenido proteico placentario de IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, ALS e IGF-IR

Una vez determinada la expresión génica de estos componentes del eje somatotrófico en la placenta humana, hemos estudiado sus contenidos proteicos placentarios e investigado si existen diferencias de acuerdo al peso al nacimiento. Para realizar estos estudios realizamos homogeneizados tanto de la placa coriónica como de la basal en las placas y determinamos los contenidos proteicos utilizando inmunoensayos para IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 y ALS mediante *Western blot* para IGF-IR.

El resultado de estos estudios indica que el contenido proteico placentario de IGF-I, en concordancia a

lo encontrado para su mRNA, es mayor tanto en la placa coriónica como basal de las placas PEG respecto a las placas AEG y GEG¹⁷ (Fig. 3A). Sin embargo, el contenido placentario de IGF-II es mayor en las placas GEG comparadas con las placas PEG (Fig. 3B). El contenido placentario de IGF-IR fue mayor tanto en la placa coriónica como en la basal de las placas PEG en comparación con las placas GEG (Fig. 3C). Por otro lado, el contenido de IGFBP-1 es mayor tanto en la placa basal como en la coriónica de las placas PEG comparadas con las placas GEG (Fig. 3D). Sin embargo, no encontramos diferencias en el contenido de IGFBP-2 entre las placas PEG y AEG. El contenido proteico placentario de IGFBP-3 es particularmente alto en la placa coriónica de las placas PEG comparadas con las GEG (Fig. 3E). De manera similar, el contenido proteico placentario de ALS fue mayor sólo en la placa coriónica de las placas PEG en comparación con las GEG (Fig. 3F).

Conclusiones

Los resultados de nuestros estudios demuestran que la placenta humana expresa el mRNA y la proteína para diversos componentes del eje somatotrófico. Nuestros resultados demuestran que IGF-I, IGFBP-3, ALS e IGF-IR tienen una mayor expresión y contenido en las placas PEG en comparación a las placas GEG, particularmente en su placa

coriónica. Esto nos permite postular que variaciones en la expresión y contenido de los componentes del eje somatotrófico podrían representar un mecanismo compensatorio de la placenta en respuesta a una restricción del crecimiento fetal. Este mecanismo compensatorio se podría traducir en un aumento de la captación de glucosa y un incremento en el transporte de aminoácidos para el feto con crecimiento inadecuado. De igual manera, los contenidos menores hallados en las placas GEG en comparación a las AEG, podrían representar un mecanismo de readecuación en respuesta al mayor crecimiento fetal de los niños GEG.

Bibliografía

1. Ergaz Z., Avgil M., Ornoy A. Intrauterine growth restriction; etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models. *Reprod Toxicol.* 2005, 20: 301-322.
2. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol.* 2011, 32:205-212.
3. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011, 41:158-176.
4. Tricoli JV, Rall LB, Scott J, Bell GI, Shows TB. Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12. *Nature* 1984, 310:784-786.
5. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, Rosenfeld RG. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011, 25:101-113.
6. Blakesley VA, Scrimgeour A, Esposito D, Le Roith D. Signaling via the insulin-like growth factor-I receptor: does it differ from insulin receptor signaling? *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996, 7:153-159.
7. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci.* 2011, 7:1003-1015.
8. Desoye G, Gauster M, Wadsack C Placental transport in pregnancy pathologies. *Am J Clin Nutr.* 2011, 94(6 Suppl):1896S-1902S.
9. Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, Di Noio M, Fennessey PV, Pardi G, Battaglia FC Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86:5427-5432.
10. Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81:2680-2693.
11. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2004, 349: 2211-2222.
12. Walenkamp MJE, van der Kamp HJ, Pereira AM, Kant SG, van Duyvenvoorde HA, Kruithof MF, Breuning MH, Romijn JA, Karperien M, Wit JM. A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family with a missense mutation in the insulin-like growth factor I receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91: 3062-3070.
13. Novitskaya T, Baserga M, de Caestecker MP. Organ-specific defects in insulin-like growth factor and insulin receptor signaling in late gestational asymmetric intrauterine growth restriction in Cited1 mutant mice. *Endocrinology.* 2011, 152:2503-2516.
14. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996, 335: 1389-1391.
15. González RP, Gómez RM, Castro RS, Nien JK, Merino PO, Etchegaray AB, Carstens MR, Medina LH, Viviani PG, Rojas IT. Curva nacional de distribución de peso al nacer según edad gestacional: Chile, 1993 a 2000. *Rev Med Chile* 2004, 132: 1155-1165.
16. Wyatt SM, Kraus FT, Roh CR, Elchalal U, Nelson DM, Sadovsky Y. The correlation between sampling site and gene expression in the term human placenta. *Placenta.* 2005, 26:372-379.
17. Iñiguez G, González CA, Argandoña F, Kakarieka E, Johnson MC, Cassorla F. Expression and protein content of IGF-I and IGF-I receptor (IGF-IR) in placentas from small, adequate and large for gestational age newborns. *Horm Res Paediatr* 2010, 73:320 -327.
18. Iñiguez G, Argandoña F, Medina P, González C, San Martín S, Kakarieka E, Johnson MC, Cassorla F. Acid-labile subunit (ALS) gene expression and protein content in human placentas: differences according to birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96:187-191.

CONSIDERACIONES ACTUALES DE LA VITAMINA D

Vitamina D: visión desde el laboratorio

Mari Ángeles Busturia Jimeno

Responsable de Gestión y Estrategia, Hospital de Cruces - BioCruces, Bizkaia.

En los últimos quince años, se ha producido una verdadera revolución en cuanto a la relación de la vitamina D con diferentes patologías¹⁻⁴.

Hemos sabido, que el 3% del genoma humano está regulado directa o indirectamente por la vitamina D⁵, que dos de cada tres adultos tiene un nivel insuficiente de vitamina D⁶ y que el 7% de la mortalidad total se reduciría con niveles adecuados de vitamina D⁷.

Las publicaciones acerca de la vitamina D han aumentado de manera exponencial. Podríamos decir que la vitamina D se considera según algunos autores, el “analito del milenio”.

La medición de la vitamina D constituye un marcador biológico fiable para cuantificar su concentración plasmática. Requiere, por parte de los laboratorios, consideraciones y observaciones imprescindibles en la valoración de los diferentes métodos y el control de los mismos.

El grupo conocido bajo el nombre común de vitamina D, consiste en seis compuestos denominados D2 a D7. Desde el punto de vista médico, los que

tienen relevancia son: vitamina D3 (colecalciferol, “vitamina del sol”, Fig. 1) y vitamina D2 (ergocalciferol, “vitamina de la dieta”, Fig. 2).

Los niveles circulantes de vitamina D tienen su origen en dos fuentes: la luz solar y la alimentación.

El 80-90% se produce por la acción de los rayos ultravioleta sobre la piel. A través de la ingesta, solamente el 10-20% del total.

El sol actúa sobre la piel transformando el 7-dehydrocolesterol en colecalciferol (vitamina D3), el cual se deposita en el hígado, donde se hidroxila formando la 25-hidroxivitamina D que, en su paso por el riñón, sufre una segunda hidroxilación dando lugar a 1,25-dehidroxivitamina D, que constituye el metabolito activo (Fig. 3).

Son pocos los alimentos que aportan vitamina D.^{8,9} Ver Tabla 1.

En algunos países existen numerosos alimentos suplementados con vitamina D. Generalmente, se realizan con D2¹⁰.



Figura 1. Vitamina del sol.



Figura 2. Vitamina de la dieta.

Tabla 1. Contenido de vitamina D según fuentes naturales (IU:25ng)

Aceite de hígado de bacalao	~400–1,000 IU/cucharadita de vitamina D3
Salmón salvaje fresco	~600–1,000 IU/3.5 oz vitamina D3
Salmón fresco de piscifactoría	~100–250 IU/3.5 oz vitamina D3, vitamina D2
Salmón en lata	~300–600 IU/3.5 oz vitamina D3
Sardinas en lata	~300 IU/3.5 oz vitamina D3
Caballa en lata	~250 IU/3.5 oz vitamina D3
Atún en lata	236 IU/3.5 oz vitamina D3
Setas Shiitake frescas	~100 IU/3.5 oz vitamina D2
Setas Shiitake secas	~1,600 IU/3.5 oz vitamina D2
Yema de huevo	~20 IU/yema vitamina D3 o D2

Holick F. *N Engl J Med* 2007; 357:266–281

Tanto D2 como D3 mantienen el balance de calcio y fósforo en el organismo a través de la acción de la hormona paratiroides (Fig. 4).

La capacidad de la piel para producir vitamina D va disminuyendo con los años y podríamos decir que a los 70 años esta capacidad está reducida al 30% ¹¹. El envejecimiento disminuye la concentración de 7-DHC en la piel.

Otros factores que afectan a la producción cutánea de vitamina D son la cantidad de melanina en la piel, la latitud geográfica, hora del día y estación del año ¹¹.

Parámetros a medir en el laboratorio

Los parámetros que, en relación al metabolismo de la 25(OH)D, vamos a medir en el laboratorio son los siguientes: calcio corregido por albúmina, calciuria, cloro, fósforo, PTH y vitamina D (Fig. 5).

En cuanto a la determinación de Vitamina D y dadas las características que a día de hoy tienen las diferentes metodologías utilizadas ⁽¹²⁾, es fundamental la relación de los médicos clínicos con los laboratorios.

Preguntas al laboratorio

¿Qué podemos medir?

En los laboratorios, actualmente, podemos medir 25(OH)D2, 25(OH)D3, 1,25(OH)D y Epímero C3 ²³.

¿Qué debemos medir?

Para conocer el estado del paciente con relación a la vitamina D debemos medir 25(OH)D2 y 25(OH)D3.

El 3-epi-25(OH)D no debe medirse. Su efecto biológico es muy escaso, la concentración en niños y en adultos es muy diferente y tiene una gran dificultad técnica, lo que hace imposible su realización en laboratorios clínicos ¹³.

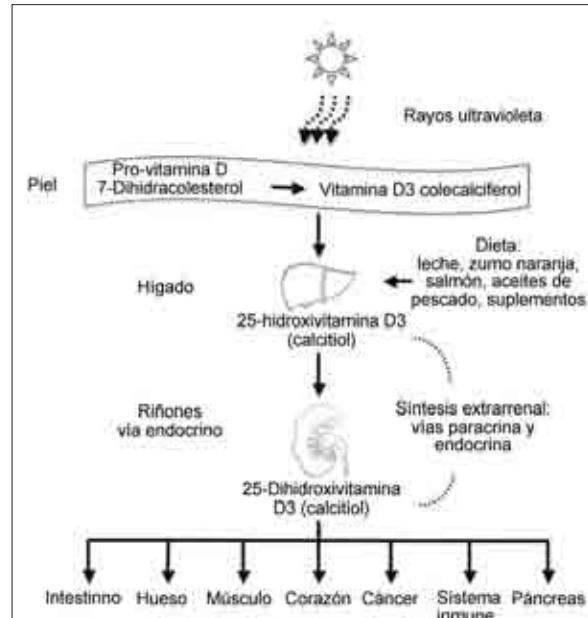


Figura 3. Grundmann M. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9:146.

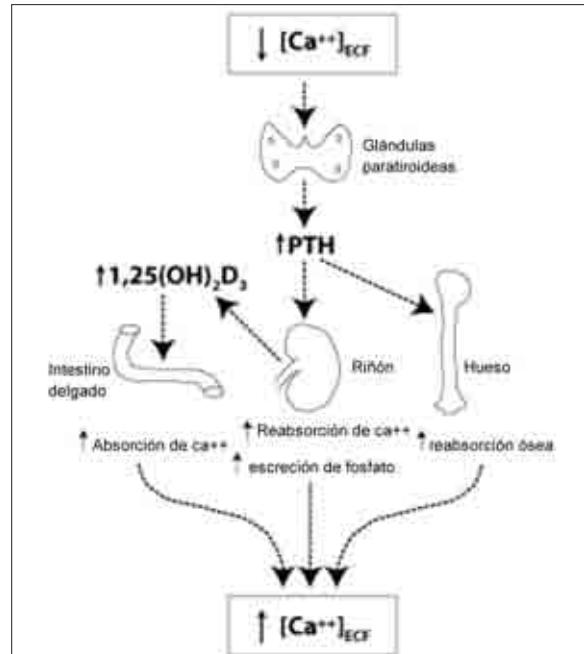


Figura 4.

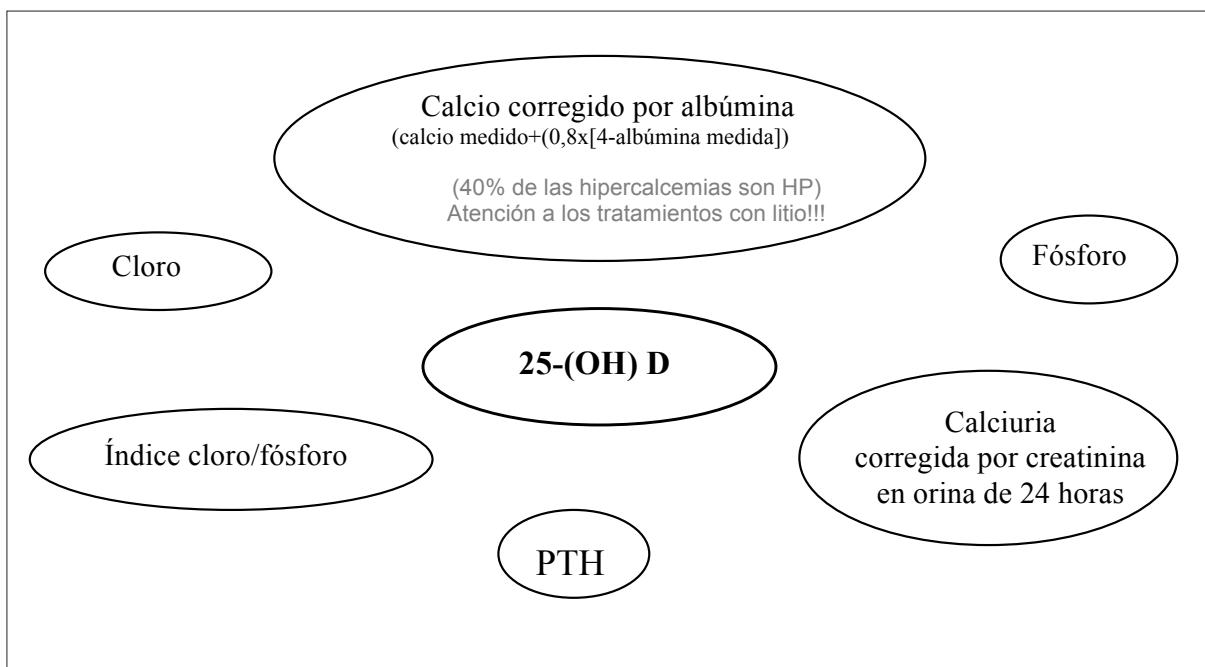


Figura 5. Parámetros a medir en el laboratorio.

¿Cuándo se debe medir la vitamina D?

Debemos medir D₂ + D₃ cuando haya sospecha de riesgo de deficiencia (20 ng/ml) o insuficiencia (21-29 ng/ml)³⁵.

La medición de 1,25(OH)D está indicada en los casos en los que existe una patología con trastornos del metabolismo fosfocalcico/vitamina D¹⁴.

Se ha publicado recientemente una guía donde se recomienda con claridad cuando deben medirse estos parámetros¹⁴.

Métodos para la cuantificación de vitamina D

En los laboratorios podemos realizar la determinación de vitamina D mediante dos clases de métodos: inmunoquímicos y cromatográficos. Dentro de los inmunoquímicos y dependiendo del método de detección, disponemos de técnicas radioactivas, enzimáticas y quimioluminiscentes. Entre los cromatográficos, utilizamos HPLC y LC-MS-MS^{15,19}.

El radio-inmunoensayo necesita disponer de instalación radioactiva para su desarrollo metodológico. Los procedimientos quimioluminiscentes están automatizados y son de más fácil manejo. Los métodos cromatográficos requieren de una mayor cualificación técnica, son más largos y laboriosos, con mayor dificultad de automatización.

Se han publicado numerosos trabajos (Tabla 2) que han evaluado los diferentes métodos, habiéndose encontrado buena correlación entre ellos. Todos miden D₂ y D₃²⁰⁻²².

Tabla 2.

DiaSorin-Lyason / DiaSorin-RIA	r = 0,918
Roche Quimioluminiscencia/RIA	r = 0,871
Lyason y Roche/LC-MSMS	r = 0,836

Además de las comparaciones metodológicas, la técnica de elección debe estar controlada estrechamente por los responsables de los laboratorios^{31,32}, ya que en numerosas ocasiones pueden aparecer interferencias no descritas y sorprendentes.

Estabilidad de la vitamina D

Este parámetro es muy estable en suero, incluso a temperatura ambiente. Permite congelación y descongelación sin que la molécula se deteriore.

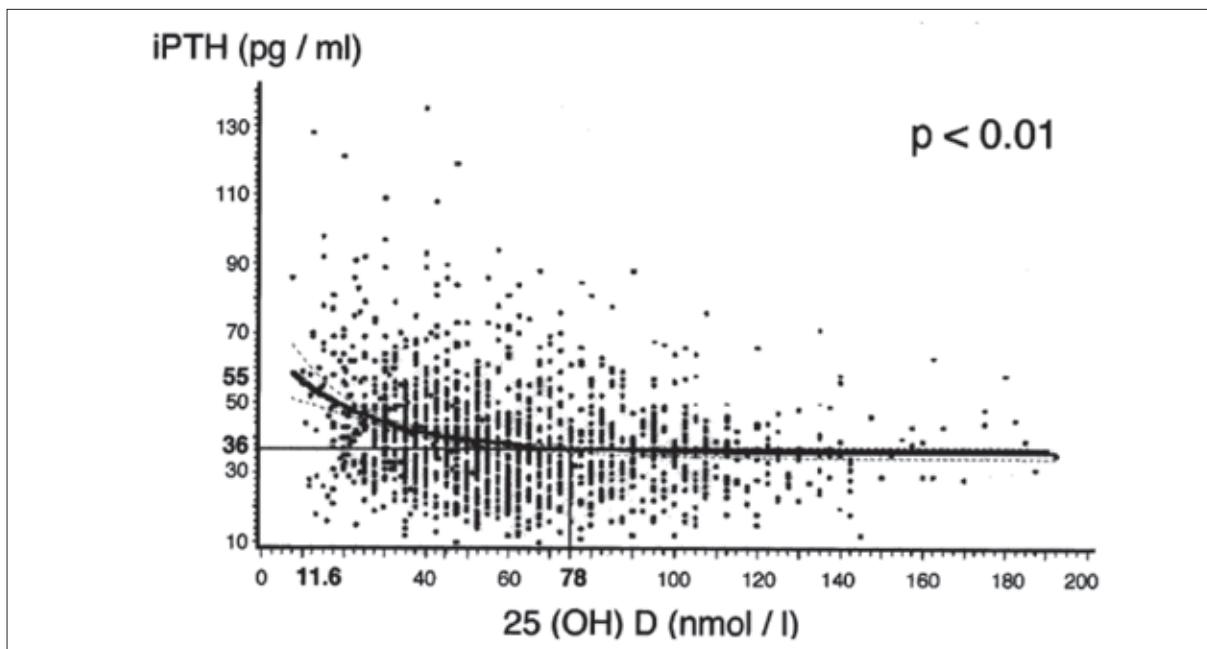
En los casos en los que se realiza una fase de extracción, la estabilidad es mucho menor^{23,24}.

Valores de referencia

Los niveles de vitamina D que se correspondan con el punto de inflexión normal de PTH deben ser interpretados como la situación óptima de la homeostasis del calcio y como marcador de valor suficiente de vitamina D.

En una gran mayoría de los casos, existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina D y la concentración de hormona paratiroides circulante (Fig. 6).

Los niveles de vitamina D son más importantes que la ingesta de calcio para mantener la PTH en concentraciones adecuadas²⁵.

Figura 6. *Osteoporosis International*. 1997;7: 439-443

Existen algunas variaciones, en cuanto a valores de referencia, si tenemos en cuenta sexo, edad, raza y estación del año (tabla 3)²³.

Tabla 3.

Sexo:	2%	Hombre/Mujer
Raza:	67%	Blancos/Negros
Edad:	33%	Jóvenes/Adultos mayores
Estación:	8%	Invierno/Verano

Schleicher. *Clinical Chemistry*. 2011²³.

El valor de referencia más admitido es de 30ng/ml (75nmol) hasta 100ng/ml, siendo la intoxicación muy rara²⁶⁻³⁰.

Deficiencia vitamina D	< 20 ng/ml (< 50 nmol/l)
Insuficiencia vitamina D	20-30 ng/ml (50-75 nmol/l)
Suficiencia vitamina D	> 30 ng/ml (> 75 nmol/l) ¹⁴

(F. Conversión: ng/ml x 2,5 = nmol/l)

En los laboratorios existe una regla de oro apoyada en numerosas publicaciones, en cuanto a la relación entre la dosis administrada al paciente y la medida de dicho analito en plasma.

100 UI de vitamina D produce un aumento de sangre de 25(OH)D de 1 ng/ml³⁴.

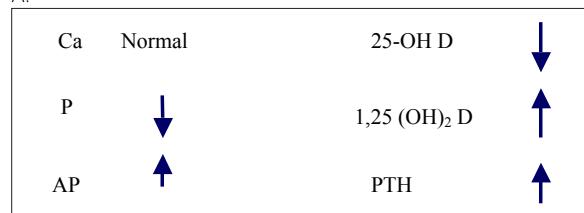
La influencia que, en la absorción del calcio, tienen los valores de vitamina D, se traduce en un ascenso de su absorción intestinal. Un aumento de los niveles de vitamina D de 20 a 32 ng/ml, eleva la absorción de calcio intestinal un 65%.

En las últimas publicaciones encontramos una ten-

dencia que indica que los valores no deben superar los 50-60 ng/ml ya que, a partir de dicha concentración, comienzan a revertir los efectos beneficiosos de la vitamina D^{8,9}.

En los casos de deficiencia de vitamina D, moderada o severa, encontraremos alterados algunos parámetros bioquímicos (Fig. 7).

A.



B.

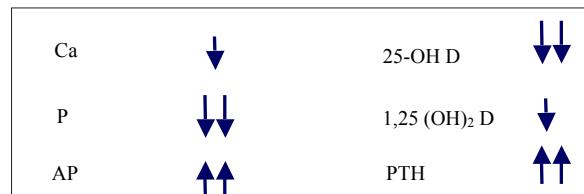


Figura 7. A. Deficiencia moderada de vitamina D. B. Deficiencia severa de vitamina D

Influencia de los protectores solares en los valores de vitamina D

Cualquier tipo de protector solar con un SPF (*Sun Protection Factor*) de 30 absorbe el 98% de la radiación UVB y paralelamente, en la misma proporción, disminuye la producción de vitamina D en el individuo.

Monitorización de 25-(OH) D

El *screening* está justificado en los casos con sospecha de deficiencia de vitamina D³⁵.

Se debe monitorizar en aquellos casos en los que existe un mayor riesgo de hipercalcemia e hipocalciuria.

La medida monitorizada, una vez establecida la dosis, está justificada en todas aquellas patologías donde existe mayor riesgo de hipercalcemia o hipocalciuria (enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, enfermedades hepáticas y renales, bypass gástrico, hiperparatiroidismo primario, granulomatosis, o cuando se estén realizando tratamientos con gluocorticoides o anticonvulsivantes) (Tabla 4).

Tabla 4.

Monitorización 25 (OH) D
Enfermedad inflamatoria intestinal
Fibrosis quística
Enfermedades hepáticas y renales
Bypass gástrico
Tratamientos con
Anticonvulsivantes
Glucocorticoides
VIH
Hiperparatiroidismo primario
Granulomatosis

El laboratorio debe realizar una vigilancia continua del método elegido para la determinación de la vitamina D. Podemos encontrar, con relativa frecuencia, valores inadecuados a la clínica del paciente, debido a anticuerpos heterófilos, interferencias medicamentosas y otros^{31, 32}, situaciones que son independientes de los criterios técnicos que definen la bondad de una metodología analítica.

Ante la discrepancia clínica o el hallazgo de valores inesperados en el resultado de un inmunoensayo, el laboratorio deberá realizar diluciones seriadas de la muestra, medir dicha muestra con métodos alternativos y tratar el espécimen con reactivos que bloquean los anticuerpos heterófilos. Así mismo, el laboratorio debe de conocer las interferencias específicas de cada ensayo y las características de los geles de separación en técnicas de HPLC-MCMC.

También consideramos importante, dentro de la vigilancia metodológica, la relación continuada y estrecha con los fabricantes de los productos con los que trabajamos, máxime en los casos con procedimientos automatizados, en los que es imprescindible conocer cualquier modificación in-

troducida en el proceso de fabricación, haciendo especial mención a los estándares de referencia utilizados.

Control de calidad

En la actualidad, disponemos de un control externo de calidad para la vitamina D DEQAS (*The international External Quality Assessment Scheme for Vitamin D Metabolites*)³³.

Conclusiones

La vitamina D tiene un papel fundamental en la homeostasis del calcio y del fósforo.

La mayor fuente de aporte de vitamina D es la luz solar.

La deficiencia de vitamina D no produce síntomas a corto plazo pero, no obstante, numerosos estudios demuestran que la falta de vitamina D a largo plazo aumenta el riesgo de varios cánceres y está relacionada con un gran número de patologías.

Debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los valores normales, el color de la piel, la latitud en la que vive el paciente, embarazo, obesidad y otros.

Como valores de referencia, la mayoría de los autores establecen en 30 ng/ml el valor ideal. En las últimas publicaciones se nos indica que pasar de 50-60 ng/ml puede ser perjudicial.

En los laboratorios, por cada 100 UI de vitamina D que se suministra al paciente, se mide 1ng/ml.

La mejor manera de conocer la situación del paciente en relación a los niveles de vitamina D es solicitar la determinación de 25(OH)D asegurándose que se mide D2 y D3. Debemos tener en cuenta que no todas las personas necesitan ser sometidas a una prueba de *screening*, solamente los pacientes con riesgo de deficiencia.

Debe repetirse la determinación de 25(OH)D durante el tratamiento de la deficiencia, para poder comprobar la respuesta individual a dicho tratamiento.

Es fundamental que exista una estrecha relación entre los médicos clínicos y los laboratorios para la correcta interpretación de los resultados analíticos.

Bibliografía

1. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:73–75.

2. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitam Horm* 2011; 86:1–21.
3. Davis CD, Milner JA. Vitamin D and colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:67–81.
4. Grant WB, Boucher BJ. Requirements for vitamin D across the life span. *Biol Res Nurs* 2011;13:120–133.
5. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D. *Endocrine Reviews*. 2008; 29(6): 726-776.
6. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:204-5.
7. Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167 (16):1730-1737.
8. Aloia JF. Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: Where do we go from here? *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(10):2987-2996.
9. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of Medicine: What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2011;96(1):53-58.
10. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, Newman LG. Vitamin D Intoxication with Severe Hypercalcemia due to Manufacturing and Labeling Errors of Two Dietary Supplements Made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2011, 96(12):3603–3608.
11. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, Vitamin D and Solar Ultraviolet. *The Lancet* 1989; 8671(334):1104-1105.
12. Lai JKC, Lucas RM, Banks E, Ponsonby AL. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. *Internal Medicine Journal*. 2012; 1(42):43-50.
13. Ouwehand JMV, Beijers AM, Daal H. Fast Separation of 25-Hydroxyvitamin D3 from 3-epi-25-Hydroxyvitamin D3 in Human Serum by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Variable Prevalence of 3-Epi-25-Hydroxyvitamin D3, in Infants, Children, and Adults. *Clinical Chemistry*. 2011; 57:11.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH and Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):1911–1930.
15. Van den Ouwehand JMW, Beijers AM, Demacker PNM, Van Daal H. Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. 2010; 878:1163–1168.
16. Netzel C, Cradic W, Bro T, Girtman B, Cyr R. Increases Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Throughput by Mass Tagging: A Sample-Multiplexed High-Throughput Assay for 25-Hydroxyvitamin D2 and D3. *Clinical Chemistry*. 2011;57: 3(431-440).
17. Kimball SM, Vieth R. A Comparison of Automated Methods for the Quantitation of Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D. *Clinical Biochemistry*. 2007;40:1305–1310.
18. Stepman H, Vanderroost A, Van Uytfanghe K, Thienpont L. Candidate Reference Measurement Procedures for Serum 25-Hydroxyvitamin D3 and 25-Hydroxyvitamin D2 by Using Isotope-Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry*. 2011;57:3 (441-448).
19. El-Khoury J, Reineks E, Wang S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues. *Clinical Biochemistry*. 2011; 44: 66-76.
20. Wagner D, Hanwell EC, Vieth R. An Evaluation of automated methods for measurement of serum 25-hydroxyvitamin D. *Clinical Biochemistry*. 2009;42: 1549–1556.
21. Terry AH, Sandrock T, Meikle AW. Measurent of 25-Hydroxivitamin D by the Nichols Advantage, DiaSorin Liaison, Diasorin RIA, and Liquid Chromatography- Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry*. 2005; 51:1565-1566.
22. Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrison JL, Millar AB, Parikh N, Eskridge TL, Polinske A, Olson GT, MacFarlane GD. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the Liaison automated analyzer. *Clinical Biochemistry*. 2004; 37: 867– 874.
23. Schleicher RL, Eisman J, Bouillon R, Singh RJ, Hokick MF. Clinical Applications for Vitamina D Assays: What Is Known and What Is Wished for. *Clinical Chemistry*. 2011;57:9:1227-1232.
24. Wielders JP, Wijnberg FA. Preanalytical Stability of 25(OH)-Vitamin D3 in human blood or serum at

- room temperature: Solid as rock. *Clinical Chemistry*. 2009; 55(8): 1584-1595.
25. Steingrimsdottir L. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, vitamin D Sufficiency and Calcium Intake. *Jama* 2005; 294:2336-2341.
26. Engelman CD. Vitamin D Recommendations: The Saga Continues. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2011, 96(10):3065-3066.
27. Bevilacqua M, Invernizzi M, Righini V, Carda S, Cisari C. Different vitamin D substrate–product relationship after oral vitamin D supplementation in familial benign hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and healthy controls. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164: 833-838.
28. 13-3.- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357:266-281.
29. 13-4.- Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev*. 2008; 66 (10 Suppl 2):S182-S194.
30. 13-5.- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:1080S- 1086S.
31. Cavalier E, Carlisi A, Bekaert AC, Rousselle O, Chapelle JP. Human anti-animal interference in DiaSorin Liaison total 25(OH)-vitamin D assay: Towards the end of a strange story?. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413:527-528.
32. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Non-linear Analytical Recovery in the DiaSorin Liaison ImmunoAssay for 25-hydroxy Vitamin D. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412: 2355-2356.
33. Miller VG, Jones G RD, Horowitz GL, Wwykamp C. Proficiency Testing/External Quality Assessment: Current Challenges and Future Directions. *Clinical Chemistry*. 2011;57(12):1670-1680.
34. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, and Tannenbaum AD. Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2008, 93(3):677-681.
35. Holick MF. The D-lemma: To Screen or Not to Screen for 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *Clinical Chemistry* 2010; 56 (5): 729-731.

CONSIDERACIONES ACTUALES DE LA VITAMINA D

Vitamin D as a modulator of the immune system: the case of type 1 diabetes

Chantal Mathieu

KU Leuven, Belgium.

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease characterised by immune-mediated destruction of insulin-producing beta-cells in the pancreas. The incidence of T1DM in childhood is increasing at about 3% per year. T1DM is the most common metabolic disease in the young. In Europe, about two million people (around 0.5 % of the population) and several million people world-wide suffer from this disease. During the development of T1DM, the immune system inappropriately targets the body's own beta-cells in the endocrine pancreas, leading to a progressive impairment of insulin producing and secretory abilities and ultimately resulting in cell death with only 10% to 30% of the functional beta-cell mass remaining at the time of diagnosis. The autoimmune assault on beta-cells is induced by infiltrating immune cells causing functional impairment, endoplasmic reticulum stress and

ultimately apoptosis. The mechanisms by which the immune system affects the beta-cell include release of pro-inflammatory cytokines (such as interleukin 1 beta (IL-1 β), interferon gamma (IFN- γ), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α)) as well the production of reactive oxygen and nitrogen species, Fas receptor/Fas ligand (Fas/FasL), and perforin/granzyme. Several genetic as well as environmental factors are believed to contribute. One such environmental risk factor may be vitamin D deficiency.

Vitamin D

Vitamin D is well-known for its important effects in bone tissue and on calcium/phosphate homeostasis. In addition, vitamin D deficiency is being linked to a broadening field of health problems including several types of cancer and autoimmune

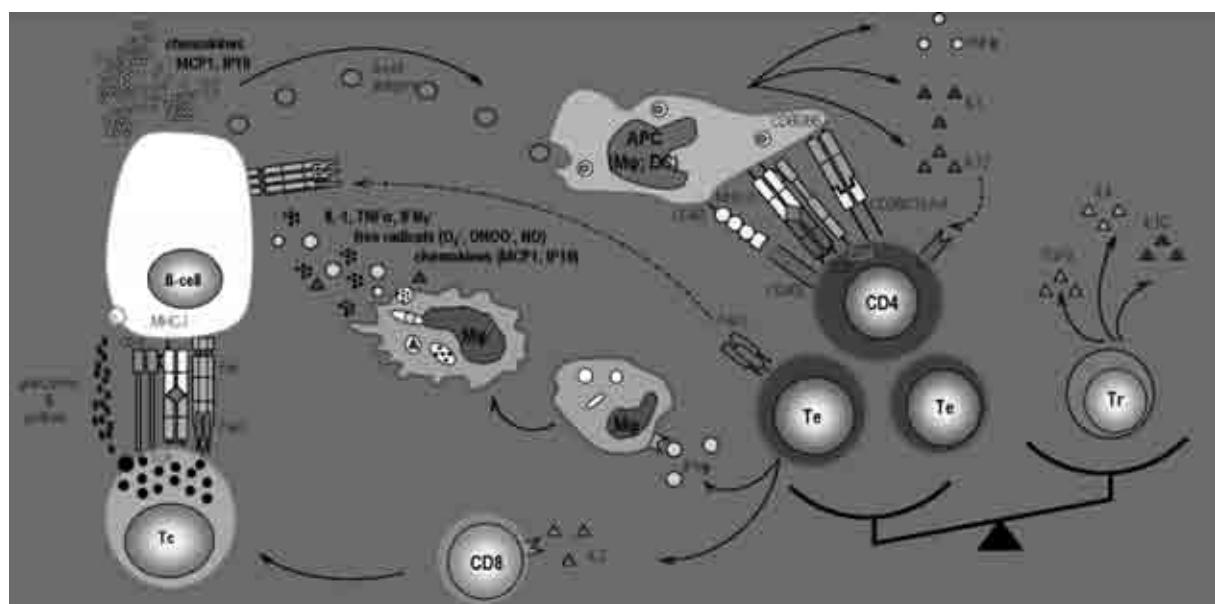


Figura 1. In this figure a proposed pathogenic flow of T1DM is depicted.

or metabolic diseases such as T1DM and T2DM. Given that only a small part of the body's vitamin D requirement can be obtained from the diet, the majority must be covered by sunlight UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to vitamin D₃ in the skin. However, this route of supply is limited by the reduced exposure to solar UVB due to indoor living, clothing, and the use of sunscreen, as well as by the geographical and seasonal variations in UVB irradiance. Indeed, evidence suggests that the incidence and prevalence of T1DM and T2DM may follow these patterns of variation as described in more detail below. It has been estimated that more than 30-50% of all children and adults are at risk of vitamin D deficiency, defined as serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD₃) levels below 50 nmol/L. The biologically active form of vitamin D, 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25-(OH)₂D₃), is generated in multiple steps. The majority of vitamin D is obtained from the skin by UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to vitamin D₃ followed by two hydroxylations: first, 25-hydroxyvitamin D₃ is produced in the liver by 25-hydroxylases, and next, the renal 1alpha-hydroxylase (1α-OHase) adds a second hydroxy group. Vitamin D signaling is mediated by binding of 1,25-(OH)₂D₃ to the intracellular vitamin D receptor (VDR) which forms homo- or heterodimers with the retinoid X receptor (RXR). After translocation to the nucleus, the complex binds to vitamin D response elements (VDREs) in target genes involved in various processes including cell proliferation, differentiation, and immunomodulation. Ultimately, active vitamin D is degraded locally by 24-hydroxylase (24-OHase). VDR is expressed in a wide variety of tissues including pancreatic islets and most cells of the immune system as are other vitamin D related genes such as vitamin D binding protein and 1-α-hydroxylase.

Vitamin D deficiency in T1DM

Vitamin D deficiency has a major impact on both the beta-cell and the immune function. Insulin secretion is impaired when levels of vitamin D are low, but hypocalcemia that accompanies vitamin D deficiency also plays a role in this phenomenon. When low vitamin D levels are present, the innate immune system dysfunctions, with defects in chemotaxis, phagocytosis and killing of bacteria and viruses, whereas the adaptive immune system seems hyper-reactive. In animal models of T1DM (in particular the NOD mouse), vitamin D deficiency in early life leads to an increase in risk for development of disease in later life. In humans, epidemiology also points to this correlation.

Vitamin D as an immune modulator

Restoring vitamin D levels in vitamin D deficient subjects improves beta-cell function and normalizes the immune function, with better innate function (immune defense). However, data indicating that supplementing vitamin D sufficient subjects over and above normal levels will lead to prevention of T1DM are lacking. At present, only data from animal studies are available, as well as human small studies that do not allow strong conclusions. In NOD mice, treating them with high doses of vitamin D and even better the active form of vitamin D, 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 (5μg/kg/2d), allows prevention of the disease. However, this is at the price of hypercalcemia. This can be avoided by the use of less calcemic structural analogues of vitamin D. At present large scale clinical trials on prevention of T1DM by vitamin D are lacking, although several good proposals have been made.

Adapted from 'Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Mol Cell Endocrinol. 2011;5;347:106-20.

CONSIDERACIONES ACTUALES DE LA VITAMINA D

Vitamin D, adiposity, insulin sensitivity and beta cell function in children

Silva Arslanian.

Weight Management & Wellness Center, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, USA.

Vitamin D and Adiposity

Studies in adults and children have shown a link between obesity and vitamin D status. Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], the recognized biomarker of vitamin D status, is inversely associated with clinical and laboratory measures of adiposity such as body mass index (BMI), waist circumference and percentage body fat in adults and youth.

Our research aimed to specifically examine the relationship between vitamin D status and abdominal adiposity, and lipids in children, and the impact of race (black vs. white) since body fat topography and lipid profile differ between black and white youth. Plasma 25(OH)D, adiposity [body mass index (BMI), percentage of total body fat, visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue (SAT)], and fasting lipids were assessed in healthy obese and nonobese 8- to 18-yr-old black and white children.

We studied 237 children (mean \pm SD age, 12.7 \pm 2.2 yr; 47% black, 47% obese, and 43% male). Mean 25(OH)D concentration for the entire cohort was 19.4 \pm 7.4 ng/ml. The majority of the children, 73% of blacks and 40% of whites, were vitamin D deficient [25(OH)D $<$ 20 ng/ml]. Plasma 25(OH)D was associated inversely with BMI, BMI percentile, percentage of total body fat, VAT, and SAT and positively with HDL cholesterol in the entire cohort. VAT was higher in vitamin D-deficient whites, and SAT was higher in vitamin D-deficient blacks compared with their respective vitamin D-nondeficient counterparts.

In conclusion, vitamin D deficiency and insufficiency are highly prevalent in 8-18 year old preadolescents and adolescent children residing in the Northeast United States. Lower levels of 25(OH)D are asso-

ciated with higher adiposity measures and lower HDL. Race, female gender, season, pubertal status and visceral adiposity are independent predictors of plasma 25(OH)D status. Besides therapeutic interventions to correct the high rates of vitamin D deficiency in youth, benefits of vitamin D optimization on adiposity measures and lipid profile need to be explored.

Vitamin D and *In Vivo* Insulin Sensitivity and β -Cell Function

Vitamin D is proposed to play a role in glucose homeostasis and b-cell function. In adults, low 25(OH)D concentration is found to be associated with higher risk of hyperglycemia, insulin resistance and type 2 diabetes. Data are limited in children. Therefore, we aimed to assess the relationships between plasma 25(OH)D and *in vivo* insulin sensitivity and β -cell function relative to insulin sensitivity, the disposition index (DI), in youth.

Plasma 25(OH)D concentrations were analyzed in healthy youth aged 8 to 18 years who had undergone hyperinsulinemic-euglycemic and hyperglycemic clamp evaluations to measure insulin sensitivity and secretion. In addition body composition and body fat topography was evaluated for abdominal visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT).

A total of 183 research volunteers (mean \pm SD; age, 12.6 \pm 2.2 years; 98 white, 98 male, 92 obese) were studied. Analysis of HbA_{1c}, fasting glucose and insulin, insulin sensitivity, and b-cell function across quartiles of plasma 25(OH)D revealed no differences among whites. In blacks, the observed significance of higher insulin sensitivity and DI in the highest quartile of 25(OH)D disappeared after

adjusting for any of the adiposity measures (BMI or fat mass or VAT or SAT). The difference in insulin sensitivity (9.4 ± 1.2 vs. 5.6 ± 0.5 mg/kg/min per $\mu\text{U}/\text{mL}$; $P = 0.006$) between 25(OH)D nondeficient (≥ 20 ng/mL) versus deficient (< 20 ng/mL) black youth also disappeared after adjusting for adiposity differences.

We conclude that in healthy youth, plasma 25(OH)D concentrations bear no independent relationship to parameters of glucose homeostasis and *in vivo* insulin sensitivity and β -cell function. It remains to be determined whether in youth with dysglycemia (type 2 diabetes or pre diabetes) the relationships are different and whether vitamin D optimization enhances insulin sensitivity and β -cell function.

Importancia del yodo en la nutrición del recién nacido y lactante

López Sastre J.¹, Fernández Sánchez M.L.², Ibáñez Fernández A.¹, Colomer B.¹.

⁽¹⁾ Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

⁽²⁾ Departamento de Física y Química Analítica de la Universidad de Oviedo.

En diciembre del año 2003 el Ministerio de Sanidad y el Consejo Interterritorial del Sistema de Salud, aprobaron el programa encaminado a la erradicación de la deficiencia de yodo en España. Un año después, se firmó en Málaga, el Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España¹ con la recomendación de prescribir de forma sistemática un suplemento de yoduro potásico, en dosis al menos de 150 µg/día durante el embarazo y la lactancia.

En España se dispone, desde el año 2004, de un preparado de yoduro potásico, sin otros componentes activos, que es la formulación adecuada para usar como suplemento de yodo. Existen dos presentaciones de 100 y 200 µg y es ésta última, la recomendada durante el embarazo y la lactancia. Dada la importancia de su uso generalizado, el Ministerio de Sanidad ha autorizado su prescripción a cargo de la Seguridad Social pública, por lo que el coste para la embarazada y durante la lactancia, no supone un escollo para su uso generalizado².

Los tres indicadores fundamentales que definen la deficiencia de yodo, según la OMS y el Comité Internacional para el control de los trastornos por deficiencia de yodo (ICCIDD), son la prevalencia de bocio, la yoduria en la población escolar y la prevalencia de hipertirotropinemia (TSH > 5 mU/L) hallada en las pruebas de cribado del hipotiroidismo congénito³.

Los criterios o puntos de corte habitualmente utilizados en población general y escolares para considerar la situación nutricional de yodo, en función de la yoduria, definen que una concentración de yodo en orina entre 100 y 199 µg/l supone una ingesta de alrededor de 150 µg al día, que es la situación óptima. Yodurias entre 50 y 99 µg/l indican deficiencia leve, entre 20 y 49 µg/l moderada, y grave, si es inferior a 20 µg/l⁴.

La yoduria es una variable aleatoria continua y el establecimiento de un punto de corte en 100 µg/l para identificar una situación nutricional óptima, implica que el 50% de la población estaría sometida a riesgo y que un determinado número de sujetos estaría entrando y saliendo en este grupo de riesgo⁴.

Un estudio del año 2001 pone de manifiesto que en poblaciones escolares con mediana de yodurias de 120 µg/l, el dintel auditivo sigue un gradiente en función de la yoduria, incluso entre 100 y 200 µg/l, por lo que el mantenimiento oficial de 100 µg/l parece claramente insuficiente⁵.

En el caso de la mujer embarazada, las recomendaciones diarias de yodo del *Institute of Medicine* de Estados Unidos son de 220 µg/día y de la OMS de 200 µg/día. En ambos casos el punto de corte se estableció a partir de estudios en los que se demostraba un crecimiento significativo de la glándula o modificaciones de su función cuando la ingesta de yodo era inferior^{6,7}.

Delange, cuantifica el aumento de necesidades en este período fisiológico de la mujer y propone que la ingesta de yodo durante el embarazo sea entre 250 y 300 µg/día y justifica este incremento por la evidencia de que durante la gestación se precisa más yodo, tanto por el paso de tiroxina y yodo al feto, como por el aumento de las pérdidas renales de yodo⁸.

En las mujeres en período de lactancia, la ingesta diaria recomendada es de 290 µg/día para el primer organismo y de 200 µg/día para la OMS, aunque este último está a punto de modificar sus recomendaciones a favor de una mayor ingesta. Delange, cuantifica el aumento de necesidades de la mujer en el período de lactancia y propone que la ingesta

RN y lactante (Pretérmino) con lactancia materna



Se aporta suficiente I con la leche materna?

* 23 muestras de leche materna (madres, dieta variada + Sal yodada + 200 µg de I_K)

$$1 \text{ dl} \bar{X} = 17,2 \mu\text{g} \text{ (IC 95%: 9,2 – 30)}$$

$$1,7 \text{ dl} = 17,2 \times 1,7 = 30 \mu\text{g/l}$$

1,7 dl/Kg/día Requerimiento 30 µg/Kg/día

Figura 1. Niveles de yodo en leche materna en 23 madres con edad de gestación inferior a 37 semanas.

esté entre 225 y 350 µg/día. Este cambio se basa en la cantidad de yodo que se encuentra en leche materna en zonas de yodosuficiencia (aceptando como nutrición óptima unos límites de medianas de yoduria entre 150 y 230 µg/l) y en la evidencia de que la mujer durante la lactancia necesita más yodo para compensar el paso de tiroxina y yodo a la leche⁸.

El uso habitual de sal yodada es suficiente para gran parte de la población si se alcanza el objetivo de consumo de esta sal en al menos el 90% de los hogares. Pero incluso así, quedarían excluidas mujeres embarazadas y las que lactan a sus hijos⁹.

En España, estudios recientes han demostrado que la ingesta de yodo en mujeres embarazadas es baja, incluso en zonas donde, teóricamente, hay programas institucionales contra la deficiencia de yodo que promueven el consumo de sal yodada.

En el año 2004 se realizó un estudio en 520 gestantes sanas procedentes de programas de seguimiento de embarazo de dos centros de salud de Málaga¹⁰ en las que se analizó la TSH, T3 libre, T4 libre, tiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación, así como una medida de volumen tiroideo mediante ecografía. Las conclusiones de este estudio fueron el incremento de la eliminación urinaria de yodo a lo largo del embarazo y un aumento del volumen tiroideo al final del mismo. A pesar de no encontrarse una correlación individual entre el volumen tiroideo y la yoduria, los resultados sugieren claramente que el aumento de tamaño de la glándula tiroides es la consecuencia de una disfunción tiroidea que tiene lugar a lo largo del embarazo. Esta situación se corresponde con lo esperado en una situación de yododeficiencia.

A pesar de existir en distintas zonas de España campañas de salud pública encaminadas a la utilización de sal yodada, los resultados de varios estudios muestran que esta medida resulta insuficiente para erradicar la deficiencia de yodo en las mujeres gestantes, con el consecuente riesgo para el desarrollo del feto. En nuestro ámbito F. Rivas *et al.*, han valorado a 61 gestantes a las 13 y 32 semanas de gestación y en el momento del parto, y en las visitas se instruía y se estimulaba el consumo de sal yodada y se analizaba la yoduria, T4, T3 y T4 libre, TSH y anticuerpos antiperoxidasa tiroideos, posteriormente los niños (todos a término), eran valorados a los 40 meses mediante un test de desarrollo sicomotor (MSCA) y llegaron a las siguientes conclusiones. 1º A pesar de las recomendaciones de ingesta de sal yodada, solamente habían seguido las instrucciones dadas 47 mujeres (77%) y de ellas 14, de forma no del todo correcta. 2º Las embarazadas que tomaban sal yodada, tenían T4 libre y yodurias superiores, pero en niveles no considerados óptimos y 3º. Se constató una relación positiva entre los niveles de T4 libre y de yoduria con el desarrollo cognitivo a las 40 semanas de edad cronológica¹¹.

En lo que se refiere al RN antes de término, el requerimiento de yodo es de un mínimo de 30 µg/kg/día¹² (30-40 µg/kg/día, es considerado lo mas adecuado) y para conseguirlo, si está con lactancia materna, se aconseja que a la madre durante todo el periodo de lactancia se le aporte de 225 a 350 µg de yodo por día^{13, 14} (mediante una dieta variada + utilización de sal yodada y un aporte supletorio de 200 µg de yoduro potásico¹³). Para conocer si este aporte era suficiente analizamos el contenido de I en la leche de 23 madres que dieron a luz antes de tiempo y que durante la lactancia además de sal adecuadamente yodada (20-40 µg/

RN y lactante (término) con lactancia materna



* 23 muestras de leche en madres con **(dieta variada + Sal yodada + 200 µg día de IK)**

$$1 \text{ dl} X = 17,8 \mu\text{g} \quad (\text{IC } 95\%: 9,9 - 36,4)$$

$$0,8 \text{ dl} = 17,8 \times 0,8 = 15 \mu\text{g/l}$$

$$0,8 \text{ dl/Kg/día} \quad \rightarrow \quad \text{Requerimientos } 15 \mu\text{g/Kg/día}$$



Figura 2. Niveles de yodo en leche materna en 23 madres con edad de gestación igual o superior a 37 semanas.

gr/de sal), recibían una pastilla diaria de 200 µg de yoduro potásico (Yoduk®); el contenido de yodo objetivado fue de 17,2 µg/dl de leche materna (CI 95%: 9,2-30) (Fig.1) y por tanto el RN prematuro precisa tomar 1,7 dl de leche materna por kg y día para que el aporte diario de yodo sea de 30 µg/Kg/día ($1,7 \times 17,2 \mu\text{g} = 30 \mu\text{g}$). El problema es que los RN prematuros tardan en tolerar 1,7 dl de leche por Kg y día entre 2 y 8 semanas (dependiendo de la edad gestacional y de la patología asociada) y, por tanto, durante este periodo de tiempo el aporte de yodo sería insuficiente y sería preciso suplementarlo bien por vía enteral o incluyéndolo en la alimentación intravenosa.

Los RN a término necesitan un aporte de yodo de 15 µg/kg/día^{13,14} y para conseguirlos, si están con lactancia materna, se aconseja también que a la madre durante todo el periodo de lactancia se le aporten de 225 a 350 µg de yodo por día². Para conocer si este aporte era suficiente analizamos el contenido de yodo en 23 madres que dieron a luz a término y que durante el periodo de lactancia se les aportaba sal yodada y 200 µg/día de Yoduk®; el contenido de yodo objetivado fue de 17,8 µg/dl de leche materna (CI 95%: 9,9-36,4) (Fig.2) y por tanto el RN a término necesita tolerar 0,8 dl de leche materna por Kg de peso y día, para que el aporte diario de yodo sea de 15 µg/Kg/día ($0,8 \times 17,8 \mu\text{g} = 15 \mu\text{g}$). Como es bien sabido los RN a término a partir del 2º-3º día de vida, ya toleran dicha cantidad y por tanto en ellos el aporte de yodo sería suficiente, solamente en RN a término con patología que les impida la tolerancia oral, pueden tardar semanas en tolerar 0,8 dl de leche materna por kg de peso y día y entonces se puede valorar la suplementación con yodo por vía enteral o con los líquidos de la alimentación intravenosa.

La suplementación de yodo a la madre durante el periodo de lactancia podría ser causa de exceso de yodo y manifestarse en forma de hipertiroidismo o hipotiroidismo transitorio⁴, por ello para conocer el nivel de yodación analizamos la yoduria en el 8º día de lactancia en 25 madres con parto pretérmino y que habían sido suplementados con 200 µg de yoduro potásico, siendo de 174 µg/L (IC 95%: 99-214), por tanto dentro de las cifras normales de yoduria y en 22 madres con parto a término que también habían sido suplementadas, siendo de 187 µg/L (IC 95%: 89-254) y, por tanto, también dentro de cifras normales de yoduria. Por otra parte, evaluadas las madres, en ningún caso, se observaron datos clínicos de hipertiroidismo y se analizaron los niveles de TSH y de tiroxina no encontrando alteraciones.

Otra posibilidad sería que el yodo aportado a la madre repercutiera en una excesiva yodación del niño lactante y por eso analizamos la yoduria en 24 RN pretérmino en el 8º día de lactancia que fue de 365 µg/litro (IC 95%: 214-560). Los datos de la literatura muestran que la yoduria en neonatos tiene una gran variabilidad, por ejemplo 736 µg/L en Japón y 96 µg/L en Suiza, aunque la mayoría de datos oscilan entre 148 y 162 µg/L⁸, por tanto los resultados aportados de 365 µg/L en RN prematuros están en el límite superior, pero los análisis de TSH y T4 en estos RN fueron normales. También analizamos la yoduria en el 8º día de lactancia en 24 RN a término que fue de 376 µg/litro (IC 95%: 302 - 756), por tanto algo superior al límite de la yoduria normal, pero tampoco se objetivó ningún caso con alteración de la TSH y T4¹⁶.

Bibliografía

1. Matéu S. Yodo y embarazo. En: Yodo y salud en el siglo XXI. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p 9-15.
2. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. *Progr Diag Trat Prenat* 2005; 17(3):11-117.
3. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO publications. *WHO/NHD/01.1*; 2001: 1-107.
4. Diaz-Cadórniga F, Delgado E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr* 2004; 51: 2-13.
5. Soriguer F, Millón MC, Muñoz R Mancha I, López Siguero JP, Martínez Aedo MJ. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* 2001;10:991-9.
6. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*.1991;164:482-5.
7. Glinoer D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl MA randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:258-69.
8. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*. 2004; 2:1-12.
9. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinol Nutr*. 1998; 45:4-16.
10. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:449-53.
11. Riano Galán I, Sánchez Martínez P, Pilar Mosteiro Diaz M, Rivas Crespo MF. Psycho-intellectual development of 3 year-old children with early gestational iodine deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18 Suppl 1:1265-72
12. Castagna MG, Mattina F, Violi MA, Crisa A, Artemisia A, Trimarchi F. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A novel iodine deficiency disorders in developed countries. *J Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054-60.
13. Delange F. Optimad iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int of Endocrinol Metab*. 2004; 2: 1-12.
14. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas. *Progr Díag Trat Prenat* 2005; 17 (3): 11-117.
15. Teug W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D. Effect of iodine intake on Thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006; 354:2783-93.
16. González Iglesias H, López Sastre J, Fernández Colomer B, Ibáñez Fernández A, Solís Sánchez G, Sanz Medel A y Fernández Sánchez ML. Efficiency of iodine supplementation, as potassium iodide, during lactation. A study in neonates and their mothers. *Food Chemistry* 2012; 133: 859-865.

Controversias: Utilidad del tratamiento con hormona tiroidea en el gran prematuro

Susana Ares Segura

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción

El porcentaje de supervivencia global de los neonatos de peso extremadamente bajo al nacer (EBPN <1.000 g) ha aumentado en los últimos años. Cada vez es más frecuente que los niños de 23 y 24 semanas sobrevivan y ha aumentado el número absoluto de pacientes con un alto riesgo de discapacidad a largo plazo. La patogénesis del daño cerebral en recién nacidos de EBNP es multifactorial⁽¹⁻³⁾. En los últimos años se han publicado estudios en los que se demuestra un aumento de la morbilidad y la mortalidad neonatal asociada con bajos niveles séricos de T4, T4 libre y T3 en los neonatos prematuros⁽⁴⁻⁸⁾. Si no se tiene en cuenta, se detecta y se corrige la deficiencia de la hormona tiroidea fetal intraútero o durante la infancia se producen secuelas neurológicas y retraso mental. Una marcada reducción de

la T4 por debajo de 4 mg/dl (<52 nM/L) en estos pacientes se asocia con una mortalidad del 50% y un nivel por debajo de 2 mg/dL (26 mM/L) con una mortalidad cercana al 80%. El manejo en la clínica de la hipotiroxinaemia transitoria del prematuro (THOP) también requiere una evaluación detallada. La definición de THOP, en relación al nivel de T4 para su diagnóstico, no ha sido aún establecida. Se han publicado siete ensayos de tratamiento con suplementos de T4 o T4 + T3 hasta la fecha con regímenes de tratamiento diferentes y resultados contradictorios (Tabla 1)⁽⁹⁾. Los ensayos con más casos, más controlados y más tiempo de seguimiento son los de Aleid van Wassenraer *et al.*, en los que ha constatado una mejora en las puntuaciones del test Bayley de desarrollo mental en niños nacidos con menos de 27 semanas de edad de gestación^(3,10-14). Actualmente se considera que son necesarios más

Tabla 1. Alteraciones del neurodesarrollo encontradas en varios estudios de niños con THOP.

Estudio	Tamaño de la muestra	Definición de THOP	Deficiencias cognitivas a 18-24 meses	IQ déficit a otras edades	Alteraciones neurológicas
Lucas 1996	N = 226 < 1.850 g	T ₃ < 0.3nMol/L (20% de la población de estudio)	8.3 puntos por debajo Bayley* IQ (18 m)	<6,6 puntos en CI (WISC*) a los 8 años	13 casos de parálisis cerebral (PC) Mortalidad x4
Meijer 1992 Den Ouden 1996	N = 944 < 32 sem + < 1.500 g	T ₄ < 3 SD's bajo la media (de la población de estudio)	2.97 x frecuencia de deficiencias neurológicas	30% en fracaso escolar (9 años) por cada SD ↓ en T ₄	30% ↑ en alteraciones neurodesarrollo (5 años) por cada SD ↓ en T ₄
Reuss 1996	N = 466 <33 semanas < 2.000 g	T ₄ < 2.6 SD's Bajo la media (15% de la población)	6.8 por debajo de Bayley (24 meses)	8.4 por debajo 7.1 puntos por debajo TVPS* (6 años)	3.6-4.4-x riesgo de PC A los 2 años 4.9 x probabilidad de PC a los 6 años

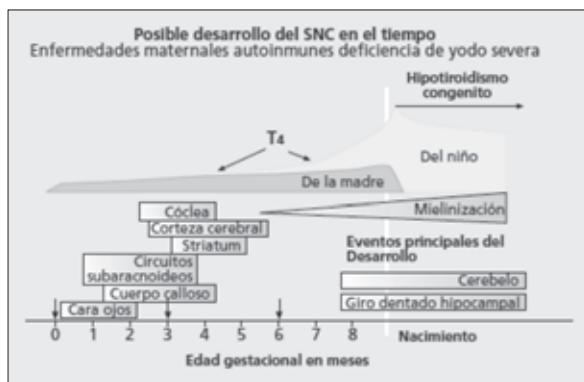


Figura 1. Esquema en el que se superponen los cambios en el aporte de hormonas tiroideas durante la vida intrauterina y en el período posnatal inmediato, con el comienzo de importantes fases del desarrollo del cerebro humano en los distintos trimestres. En la parte superior se representa la cantidad de T4 que necesita el feto y que es totalmente de origen materno hasta la mitad de la gestación, siendo de origen materno y fetal a partir de entonces.

estudios en este grupo muy vulnerable de neonatos de EBNP. La adaptación postnatal de la función tiroidea se superpone, en el recién nacido prematuro, con una inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis,

la falta de TRH procedente de la placenta, así como una interrupción de la fuente materna de hormonas tiroideas y yodo (Fig. 1). No sólo son los niveles en sangre de cordón umbilical de la TBG, T4 total y T4 libre y de T3 menores en los niños prematuros, también el pico fisiológico de TSH neonatal es menor y los niveles de la hormona tiroidea caen a su punto más bajo alrededor de 1 semana después del parto (15-18). Las concentraciones de T4 total son bajas como consecuencia de la disminución de la síntesis, el aumento de la depuración metabólica, o de una baja unión a proteínas y la inmadurez de la síntesis de la globulina (TBG), la proteína transportadora principal de la hormona tiroidea. La disminución de los niveles de TBG y la unión a T4 parece ser debida a la morbilidad neonatal, y la administración por vía intravenosa de lípidos de la nutrición parenteral, la utilización de medicamentos que afectan a la función tiroidea (Tabla 2, panel A y panel B) (1,2,3, 14, 17). Los datos disponibles sugieren que los neonatos prematuros (23-27 semanas de edad de gestación) son el grupo con mayor riesgo y más probabilidades de beneficiarse de los suplementos de hormona tiroidea. Es necesario subrayar que el concepto de intervención en THOP es más consistente con la idea de complementar un sistema hor-

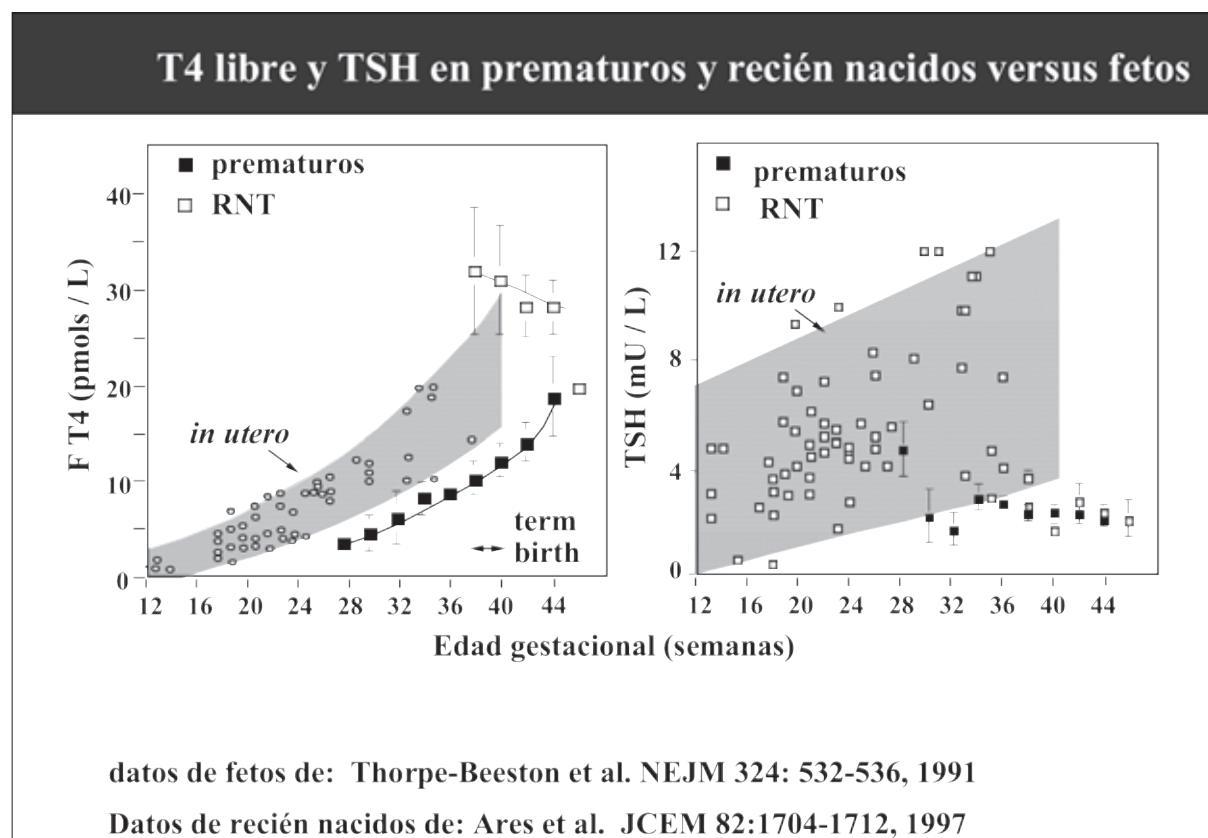


Figura 2. Las concentraciones séricas de T4 libre (FT4) de los prematuros de 27 a 36 semanas de gestación en los diferentes momentos después del nacimiento, no sólo son más bajas que las de los recién nacidos a término de igual edad posmenstrual, sino que son claramente inferiores a las concentraciones que hubiesen tenido de seguir desarrollándose in utero. La TSH sérica de los prematuros es igual que la de los recién nacidos a término, pero notablemente inferior a la que hubiesen tenido in utero.

Tabla 2. Panel A: Factores causales de las alteraciones transitorias de la función tiroidea en el recién nacido inmaduro.

1) Interrupción brusca del aporte materno de yodo y de T4 y de TRH desde placenta.
2) La respuesta adaptativa del eje tiroideo ante la interrupción de la circulación placentaria es insuficiente.
3) Desarrollo incompleto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides: Insuficiente secreción de TRH Respuesta tiroidea inmadura a la TSH Menor retención tiroidea del yodo ingresado. Yodación ineficiente de la tiroglobulina hasta la semana 34. Menores niveles circulantes de TSH, T4, FT4, T3 y FT3 Baja concentración de globulina transportadora de T4 Desarrollo insuficiente de las desyodadas, especialmente de la hepática 5' D-I Conversión periférica de T4 en T3 disminuida
4) Frecuencia elevada de morbilidad grave y frecuentemente multiorgánica, y administración de múltiples terapéuticas con influencias en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Desnutrición postnatal frecuente.
5) Imprecisión en los aportes de yodo. Deficiencia o exceso.

Panel B: Efectos de algunas medicaciones sobre la función tiroidea.

MEDICACIÓN	METABOLISMO	FUNCIÓN TIROIDEA
Dopamina > 1 mcg / kg / min	Disminución secreción de TSH	Disminución TSH Disminución secreción hormonas tiroideas
Fenobarbital	Aumento del metabolismo de T ₄	Disminución de T ₄ y FT ₄ Aumento de secreción de TSH en pacientes tratados con T ₄
Glucocorticoides (dosis altas)	Disminución de: secreción de TSH, conversión de T ₄ a T ₃ y de TBG	Disminución de T ₄ , T ₃ y TSH
Furosemida	Disminuye unión de T ₄ a TBG	Disminución de T ₄ , aumento de FT ₄
Heparina	Activa la lipoprotein lipasa y aumenta la concentración en plasma de ácidos grasos libres	Desplaza la T4 de la TBG y aumenta la T4 libre
Octeótrido		Disminución secreción hormonas tiroideas
Sulfato ferroso	Inhibición de absorción intestinal de L-T ₄ oral	Disminución de: T ₄ , FT ₄ y aumento de TSH Requerimientos aumentados de FT ₄ en hipotiroidismo

monal por lo demás normal, aunque de desarrollo inmaduro, que con la administración del tratamiento para una enfermedad reconocida, como es el caso en el hipotiroidismo congénito. Teniendo en cuenta el número de nacidos en España menores de 28 semanas de gestación, su supervivencia del 70% y que aproximadamente el 12% de los supervivientes presentan alteraciones en el neurodesarrollo y PC^(2,3) el tratamiento con hormona tiroidea, podría teóricamente, conducir a la prevención de cientos de casos de parálisis cerebral en este grupo gestacional^(2,3).

¿Cuáles son las concentraciones "normales" de hormonas tiroideas en los prematuros?

Hay múltiples estudios de las concentraciones fisiológicas en los recién nacidos a término disponibles

para evaluar la eficacia de la suplementación hormonal. En teoría, la mejor guía para dirigir la terapia parece ser la valoración de los niveles plasmáticos de varios componentes del eje tiroideo hormonal, para alcanzar valores similares a los recién nacidos sanos a término que rara vez desarrollan THOP y tienen el neurodesarrollo normal. Este objetivo sería una T4 en suero de 50 a 180 nM/L (es decir, 4 a 14 mg/dl) y una T4L de 10 a 35 pmol/L. En cada ensayo, la suplementación THOP, la TSH es notablemente suprimida, a niveles inferiores a los que presentan durante el desarrollo normal en el útero.

Conseguir unos valores similares parece un objetivo razonable (0,4 a 4,0 mUI / l), a pesar de que nunca será tan alta como son los niveles de TSH fetal intrauterina (Fig. 2).

¿Suplementar con T4 o terapia combinada T4 + T3?

La principal función de T4 es como sustrato para la conversión a la hormona activa, T3 circulante, por MDI, tipo I (principalmente en el hígado) y niveles tisulares de T3 por MDI tipo II (sobre todo el cerebro). Alrededor del 20% de la T3 circulante es, en realidad, secretada por la glándula tiroideas. Aleid van Wassenaer *et al.* demostraron que la suplementación únicamente con T4 suprime la T3 sérica en recién nacidos prematuros y que una sola dosis de T3 al día, seguida por infusión continua de T4 se asocia con un aumento sostenido en el T3^(12, 34, 78, 79). La suplementación combinada de T4 + T3 puede ser beneficiosa en cuanto a la maduración y / o función de los tejidos extraneurales como el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal que utilizan directamente la T3.

¿Cuál sería la dosis suplementaria o terapéutica?

Las dosis de T4 necesarias están por definir. Extrapolando los datos de los estudios en un adulto de

70 kg (con una tasa de producción de la hormona tiroidea normal) para desarrollar la dosis de T4 y T3 para un recién nacido (en base al área de superficie corporal), la intervención requeriría aproximadamente 4-6 mg/kg/d de T4 y 0,3-1 mg/kg/d de T3⁽³⁾.

¿En bolo o en infusión continua?

Una dosis diaria más baja de T4 y un ritmo sostenido de la infusión puede "imitar" la producción endógena de hormonas y producir menor supresión de TSH^(2, 3).

¿A qué grupo de edad gestacional y qué duración de tratamiento?

Estudios previos han suplementado con T4 durante 42 días (Tabla 3). En los niños más pequeños y más enfermos se ha demostrado una mayor duración y disminución de los niveles circulantes de hormona tiroidea^(2, 3, 16, 18). Teniendo en cuenta que los neonatos de EBNP pueden estar enfermos durante varias semanas se deduce de los datos disponibles, que la suplementación de 4 a 6 semanas sería apropiada para abarcar el período de vulnerabilidad máxi-

Tabla 3. Datos publicados en varios estudios de intervención para tratamiento de THOP.

Estudio	Nº en cada grupo	Eligibilidad	Dosis/día	Duración de tratamiento	RR	Otros efectos	Diferencia en CI
Schonberger 1981	45,55	< 37 sem o < 2.200g	25 µg T ₄ + 5 µg T ₃	1 sem	0.23*	RR = 0.65 para Ventilación mec/CPAP*	no estudiado
Chowdry 1984	11,12	26-28 sem	10-15 µg T ₄ /kg	6-7 sem	0.45	No efectos en crecimiento	Bayley MDI +11.4
Amato 1988	18,18	< 34 sem	50 µg T ₄	2 dosis: 1h y 24h	1.0	No efectos en necesidad de O ₂	no estudiado
Amato 1989	22,22	< 32 sem	50 µg T ₃	q 12h x 2 d	1.0	pico FIO ₂ 58% vs 78%*	no estudiado
Vanhole 1997	20,20	< 31 sem	20 µg/kg T ₄	2 sem	--	No efectos en necesidad de O ₂ ni TA	no estudiado
Van Wassenaer 1997	100	< 30 sem	8 µg T ₄ /kg	6 sem	0.67	No efectos en sepsis, FIO ₂ , PDA o lesiones cerebrales. RR de alteraciones en neurodesarrollo = 0.53 (NS)	MDI -3.4 en niños tratados < 27 sem**
Smith 2000	18,29	<32 sem	10 µg T ₄ /kg IV 20 µg T ₄ /kg PO	3 sem	1.0	No efectos en displasia broncopulmonar, daño cerebral, necesidad O ₂ o ventilación mecánica	no estudiado

ma, seguida de una fase de monitorización intensiva de la función tiroidea, ajustando la necesidad o no de suplementación según el perfil hormonal sérico de forma individualizada.

¿Cuáles son las recomendaciones de yodo y cómo debe suplementarse?

El aporte de yodo a través de la placenta durante la gestación es interrumpido por el parto prematuro, antes de que el tiroides fetal haya podido almacenar cantidades suficientes de yodo para la síntesis de hormonas y afrontar el aumento de las necesidades en el periodo neonatal. Las fuentes exógenas de yodo son: la leche materna, las fórmulas artificiales y en menor medida la nutrición parenteral. Se considera adecuado un aporte de alrededor de 30 mg/kg/d para los niños nacidos con menos de 37 semanas de gestación. Ares *et al.* sugieren que el aumento de la ingesta de yodo en la dieta podría mejorar los niveles circulantes de las hormonas, pero puede no ser suficiente para eliminar la THOP^(17, 20).

Control clínico de la función tiroidea del inmaduro

Desde 1995, la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) recomienda realizar una extracción de sangre para el cribado del hipotiroidismo a los 14 días de vida en los recién nacidos en circunstancias especiales: Recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1.500 gr, recién nacidos con patología neonatal grave y los que precisan dosis altas de dopamina, dobutamina o medicamentos que puedan alterar la función tiroidea, recién nacidos con nutrición parenteral exclusiva, recién nacidos en los que se han utilizado desinfectantes yodados y cirugía mayor o que han recibido contrastes yodados en el periodo neonatal (radiología con contrastes o cateterismo cardíaco). En la descripción de las alteraciones transitorias de la función tiroidea quedó justificada la necesidad de realizar nuevos controles de laboratorio para conocer el estado de la función tiroidea en momentos biológicamente diferentes de un mismo paciente.

Reflexiones y perspectivas de futuro.

En teoría, el tratamiento de THOP por sí sola podría llevar a la prevención en cientos de casos de discapacidad grave en este grupo. Puesto que todos los estudios previos no han podido demostrar la necesidad de tratar debido al tamaño de la muestra y la preocupación de que un tratamiento excesivo en sí es un riesgo, la intervención a todos los prematuros de bajo peso no se recomienda en este momento como práctica clínica habitual. Por otro lado, si un médico tuviera que elegir el tratamiento para un paciente, le recomendamos seguir un protocolo estructurado de base hospitalaria para complementar la producción endógena, utilizando dosis bajas,

suplementando con yodo oral y sin suprimir la liberación de TSH. Esto sería la aproximación más correcta, teniendo en cuenta el riesgo-beneficio, evitando intervenciones aleatorias, mientras se desarrollan ensayos más amplios que permitan resolver este dilema en los servicios de neonatología.

Bibliografía

1. Van Wassenaer A.G, Kok JH, Endert E, de Vijlder JJM. Thyroxine supplementation to infants of less than 30 weeks gestational age decreases plasma triiodothyronine concentrations. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:508-515.
2. La Gamma F; Aleid G van Wassenaer; Sergio G Golombok; Gabriella Morreale de Escobar; Joke H Kok; Jose Quero; Susana Ares; Nigel Paneth; Delbert Fisher. Neonatal Thyroxine Supplementation for Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: Beneficial or Detrimental? *Treatments in Endocrinology* 2006, Volume 5 (6): 335-347.
3. La Gamma EF, van Wassenaer AG, Ares S, Golombok SG, Kok JH, Quero J, Hong T, Rahbar MH, de Escobar GM, Fisher DA, Paneth N. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of <28 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2009 Aug; 124(2):e258-68. Epub 2009 Jul 5.
4. Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, van den Brande JL. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67:944-947
5. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at 5 and 9 years in a national cohort of preterm and low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996;39:142-145.
6. Lucas A, Morley R, Fewtrell MS. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow-up *BMJ* 1996; 312:1132-1133.
7. Reuss ML, Paneth N, Pinto JA, Lorenz JM, Susser M: The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurological development at 2 years of age. *N Eng J Med* 1996;334:821-827.
8. Pop VJ, Brouwers Ep Vader HL, Vulsmma T, van Baar Al, de Vijlder JJ: Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development - 3 year follow-up, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:282-288.

9. Osborne DA. Thyroid hormone for preventing neurodevelopment impairment in preterm infants. *Review Cochrane Library*, Issue 4,2001 (<http://www.thecochranelibrary.com>).
10. Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997;42:87.
11. Chowdry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abassi V. Results of a controlled double-blind study of thyroid replacement in very-low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984;73:301-305
12. Schonberger W, Grimm W, Emmrich P, Gempp W. Reduction in mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. *Eur J Pediatr* 1981;135:245-253.
13. Amato M, Guggisberg C, Schneider H. Postnatal triiodothyronine replacement and respiratory distress syndrome of the preterm infant. *Horm Res* 1989;32:213-217.
14. van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJM, Briet JM, Smit BJ, Tamminga P, van Baar A, Dekker FW, Vulsmma T. Effects of thyroxine supplementation on neurological development in infants born at less than 30 weeks gestation. *N Engl J Med* 1997;336:21-26.
15. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *New Engl J Med* 1991;324:532-536.
16. Fisher DA. Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1998;25:999-1014.
17. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1704-1712.
18. Morreale de Escobar G, Ares S. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:713-715.
19. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D: Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial -Thyroid Hormone Replacement in Neonates. *Pediatr Res* 2003;53:48-56.
20. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004; 2:1-12.

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía

Milagros Alonso¹, Begoña Ezquieta²

¹Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ²Hospital Gregorio Marañón. Madrid

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las enfermedades más frecuentes en endocrinología pediátrica. Es una familia de trastornos autosómico recesivos, debidos a defectos en uno de los cinco pasos enzimáticos requeridos para la síntesis del cortisol en la glándula suprarrenal. Al secretarse deficiente cantidad de cortisol, los niveles de ACTH se elevan lo que estimula la síntesis hormonal adrenal dando lugar a una hiperplasia del córtex adrenal. El déficit de 21 hidroxilasa supone el 95% de los casos ¹. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas, en función del grado de afectación de la actividad enzimática ². En las formas severas o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal o neonatal, mientras que en las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan en la infancia o adolescencia, y pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta o incluso permanecer asintomáticas (formas crípticas).

Aunque se han descrito formas no clásicas por déficit de 11-hidroxilasa ³, la gran mayoría de estas formas moderadas ocurre por déficit de 21-hidroxilasa (P450c21), enzima codificada por el gen CYP21A2, con acúmulo de precursores proximales al bloqueo (progesterona y 17OH progesterona) y derivación hacia la producción de andrógenos (dehidroepiandrosterona y androstendiona).

Frecuencia y base molecular de la deficiencia de 21-hidroxilasa, forma no clásica en población española

La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (HSC-21OHD, OMIM 201910) es una entidad recesiva no infrecuente (frecuencia de portadores de mutación grave de 1:50-1:60 en población general) de lo que

se deriva la importancia de realizar un adecuado consejo genético. La frecuencia descrita para las formas no clásicas oscila entre el 0,1% y el 1% ⁴. Los datos para nuestra población, estimados en base a la prevalencia de la mutación p.Val281Leu en muestras del cribado neonatal y, por tanto incluyendo también las que serían formas crípticas, indican una frecuencia del 0,3% ⁵. Las formas no clásicas de deficiencia de 21-hidroxilasa (D21OH-NC), aunque fueron denominadas "parciales", se deben también a mutaciones en ambos alelos (patrón recesivo) pero, en este caso, en al menos uno de ellos, la mutación es de tipo leve. La existencia de una mutación leve ha sido asociada a una actividad enzimática residual del 30-40%.

Las mutaciones puntuales que, por su frecuencia en nuestro medio, se incluyen en la batería de cribado son p.Pro30Leu, p.Val281Leu y p.Pro453Ser, mutaciones puntuales leves propias de formas tardías; p.Ile172Asn y p.Arg426His, de formas virilizantes simples; c.293 A o C>G en intrón 2, delección de 8 pb en exón 3 (c.323-339del), triple mutación en exón 6 [p.Ile236Asn; p.Val237Asp; p.Met239Lys], [p.Val281Leu;c.292+5G>A], c.923 dupT, p.Gln318Stop y p.Arg356Trp, mutaciones severas que en homozigosis ó en heterozigoto compuesta dan lugar a formas pierde-sal, y que en heterozigosis con mutaciones leves, pueden presentarse en formas tardías ¹.

Las delecciones y conversiones grandes del gen son también alteraciones recurrentes, siempre de tipo grave, que también deben ser analizadas. Algunas de las mutaciones puntuales mencionadas pueden encontrarse en alelos que presentan algún tipo de reordenamiento que puede modificar su severidad, por lo que hacen imprescindible que su estudio no se limite exclusivamente a su detección como tal variante puntual como son: la p.Pro30Leu que

cuando asocia la conversión en 5' es un alelo moderadamente severo⁶, la p.Gln318Stop que cuando se encuentra en alelos que presentan duplicación del gen funcional son variantes de la normalidad que raramente encontramos en pacientes pero que no son infrecuentes en cromosomas normales⁷.

El mecanismo especial de producción de mutaciones existente en CYP21A2 explica la elevada frecuencia de esta enfermedad, aunque también existe una diseminación favorecida (efecto fundador) de algunos alelos mutados. Los alelos mutados, una vez que aparecen, son estables y se transmiten por generaciones⁸. En ocasiones (1% de los alelos deficientes) se asiste al momento en que se genera la alteración, mutaciones *de novo*⁹, que frecuentemente se derivan de los mecanismos mencionados y son, por tanto, detectables en el cribado básico.

Un pequeño porcentaje de los alelos deficientes muestran alteraciones heredadas de sus progenitores que son más raras aunque no son individuales. Con frecuencia, especialmente en el caso de las mutaciones de tipo grave, éstas ya han sido descritas y evaluadas en otros pacientes y se encuentran incluidas en bases de datos de consulta (ver apartado de referencias); por lo que en este caso puede ofrecerse una interpretación adecuada en los informes de diagnóstico de pacientes.

En la Tabla 1 se recogen los resultados de frecuencias de los distintos tipos de alelos mutados en las formas leves HSC-21OHD en población española: formas no clásicas, hiperandrogenismos con 17OH progesterona moderadamente elevada y en la población general. Las formas clínicas tardías presentan primordialmente mutaciones de cambio de aminoácido y son frecuentemente homozigotas para p.Val281Leu, más infrecuentemente heterozigotas compuestas para dos mutaciones puntuales leves (p.Val281Leu+p.Pro30Leu, p.Val281Leu+p.Pro453Ser), y heterozigotas compuestas con mutación severa en un 41%.

La mutación puntual severa más frecuente es un cambio c.293AoC>G que afecta al procesamiento del mRNA y se localiza en el intrón 2, constituye una tercera parte de los alelos clásicos y se encuentra en un 4,5% de las no clásicas (Tabla 1). El resto de mutaciones puntuales severas presentan frecuencias menores. Las delecciones y conversiones grandes del gen se encuentran en un 5-6% de estas formas tardías que tienen expresividad clínica. El caso concreto de la heterozigosis compuesta de mutación puntual leve y delección/conversión (hemizigosis) debe ser especialmente tenido en cuenta ya que en los estudios directos de mutaciones puntuales (secuenciación, hibridación específica de alelo, etc...) esta hemizigosis (ausencia de señal con el alelo normal) es indistinguible de la homozigosis si

no se realizan los estudios complementarios oportunos de segregación parental y/o dosis génica.

En la 21OHD se hace imprescindible el establecimiento de la segregación de alelos, y es la documentación de dos mutaciones segregadas en los progenitores o en otros familiares la que dará el diagnóstico. No son infrecuentes (2%, Tabla 1) los alelos con dobles mutaciones puntuales ([c.293AoC>G; p.Val281Leu], [c.293AoC>G; p.Pro453Ser], o pequeñas conversiones que afecten a dos mutaciones consecutivas [p.Val281Leu; p.Ile172Asn], [p.Val281Leu; c.923dupT], [p.Gln318Stop; p.Arg 356Trp]. En ocasiones, que aunque infrecuentes son de gran trascendencia para el consejo genético, hemos encontrado que el alelo portador de la frecuente mutación leve p.Val281Leu incluye en *cis* una alteración intrónica c.292+5G>A, que se comporta como un alelo de tipo severo. Este alelo en heterozigosis compuesta con mutaciones severas y en hemizigosis con delecciones o conversiones grandes lo hemos encontrado en 9 formas pierdesal en pacientes españoles¹¹ por lo que consideramos esta variante de forma sistemática para mejorar la caracterización de los alelos p.Val281Leu.

El estudio conjunto de delecciones, conversiones y las mutaciones puntuales mencionadas (cribado básico) permite la caracterización del 93% de los alelos en formas clásicas (95% pierde sal y 91% virilizantes simples) y el 85% de los alelos de formas no clásicas en nuestra población. La informatividad del estudio molecular es elevada ya que en un 85% de los pacientes con formas clásicas se caracterizan ambos alelos, en un 14,5% uno sólo de los alelos y en <1% no se caracterizaría ninguno. La homozigosis para las mutaciones raras es generalmente debida a consanguinidad, a veces ancestral y no conocida y puede ser detectada mediante el análisis de marcadores tipo microsatélite⁸. En el caso de las formas no clásicas, se caracterizan ambos alelos en un 72%, y puede no caracterizarse ningún alelo en un 2% de los pacientes aunque, como hemos dicho, el potencial de caracterización del cribado básico para los alelos graves, que son los de mayor interés dentro del consejo genético, supera el 90%.

La caracterización de un único alelo en un paciente con forma no clásica puede corresponder con una caracterización parcial y se puede recurrir a la secuenciación que permite una caracterización complementaria, exhaustiva en las mutaciones severas (<1% quedan sin caracterizar) y más incompleta para los alelos leves (10-13%, sin caracterizar). Algunos alelos leves podrían presentar alteraciones en zonas reguladoras en 5' y 3' del gen que todavía no pueden ser valoradas con precisión, aunque afortunadamente tendrían una trascendencia menor para el consejo genético. A diferencia de

Tabla 1. Formas no clásicas (Grupo I) e hiperandrogenismos con 17OH progesterona en el rango de portadores de 21OHD (Grupo II). Frecuencias de los alelos 21OHD en población española. La 17OH progesterona media en cada uno de los grupos se expresa en ng/mL, entre paréntesis la desviación estándar. Adaptado de Ezquieta *et al.* *Horm Res* 2009.

	Pacientes pediátricos ^a (n=681)				Portadores en población general ^b (n=326)	
	Grupo I (n=375, 750 alelos) Mujeres=290/Varones=85 17OHP basal 23,1 (32,1) 17OHP tras ACTH 48,9 (33,3)	Grupo II (n=306) Mujeres=269/Varones=37 17OHP basal 2,2 (1,4) 17OHP tras ACTH 7,3 (2,79)	Alelos (n)	Frecuencia alélica (%) ^c	Alelos (n)	Frecuencia portadores (frecuencia alélicas %)
Deleciones						
	27	3,6	6	2% (1)	0	0
Conversiones						
	17	2,3	6	2% (1)	1	0,3% (0,15)
c.293A>G (655G, i2G)	34	4,5	6	2% (1)	1	0,3% (0,15)
c.332-339del (Deli8)	2	0,3	0	0	0	0
p.Ile172Asn	27	3,6	2	0,6% (0,3)	0	0
p.[Ile236Asn;Val237Glu;Met239Lys]	1	0,1	0	0	0	0
c.923dupT (306insT)	2	0,3	0	0	0	0
p.Gln318Stop	18	2,4	7	2,2% (1,1)	1	0,3% (0,15)
p.Arg356Trp	8	1,1	2	0,6% (0,3)	0	0
Pro30(Conv5')	9	0,6	1	0,3% (0,15)	0	0
p.Val281Leu;c.292+5G>A	1	0,1	0	0	0	0
Dobles mutaciones severas	16	2,1	1	0,4% (0,2)	1	0,3% (0,15)
Stop318Dup (no 21OHDdef)*	0	0	10	3,2% (1,6%)	10	3% (1,5%)
p.Pro30Leu	18	2,4	4	1,4% (0,7)	0	0
p.Val281Leu	344	45,9	102	33,4% (16,7)	32	9,8% (4,9)
p.Pro453Ser	32	4,0	5	1,6% (0,8)	2	0,8% (1,6)
Alteraciones raras (secuenciación)		13 (1,7%)	nd	nd	1 (0,15%)	
Alelos ^d	n	Nº alelos/nº pacientes ^d	n	Frecuencia portadores	n	Frecuencia portadores
SEVEROS	152	41%	30	10%	5	1,5%
LEVES			111	36%	34	11,0%

^aSólo se incluyen pacientes genotipados. Mutaciones severas y leves, en la parte superior e inferior de la Tabla. Las mutaciones puntuales se incluyen siguiendo el orden en que se encuentran los exones en que se localizan. *La variante que presenta la p.Gln318Stop en alelo portador de duplicación del gen no asocia deficiencia (Ezquieta *et al.*, 2006).

^bPortadores en población general (en cursiva, los individuos analizados como parejas de portadores ó afectos con mutaciones graves por haber solicitado consejo genético [Ezquieta *et al.*, 2006, Ezquieta *et al.*, 2010]).

^cLa frecuencia alélica se refiere al total de alelos (2 x nº pacientes), la frecuencia de portadores se calcula en los grupos II y población general y es igual al doble de la frecuencia compuestos con mutación severa.

^dSe indica el número (n) de alelos leves y severos en cada grupo de pacientes y en la población general. En el grupo I se especifican los pacientes que resultaron heterocigotos alélicas.

las alteraciones incluidas en el cribado básico, no todas las variantes que se detectan en el estudio de secuencia son mutaciones y es imprescindible interpretar correctamente estos hallazgos. La caracterización de un solo alelo en el caso de los hiperandrogenismos que no alcanzan el dintel de las formas no clásicas no requeriría de caracterización complementaria.

Patofisiología de la D21OH-NC

Por el déficit de 21-OH existe una conversión defectuosa de la 17-OHP en 11-deoxicortisol y por ello de cortisol y, como consecuencia, aumento de la secreción de ACTH. Esta estimulación adrenal aumenta la producción de andrógenos. La gravedad de la enfermedad está en relación con la mutación que determina la actividad de la enzima. En pacientes, con la forma no clásica, esa actividad está reducida pero es suficiente para mantener una secreción normal de glucocorticoide y de mineralocorticoide, a expensas de la excesiva producción de andrógenos.

Los pacientes con D21OH-NC son hiperandrogénicos (primariamente con exceso de producción de androstendiona) e hiperprogesterogénicos (elevación de 17-OHP y P4), aunque los mecanismos subyacentes al exceso de secreción hormonal son complejos y variados. Lo más frecuente es que los síntomas del D21OH-NC empiecen en etapa peripuberal. En ese periodo se producen alteraciones fisiológicas en la esteroidogénesis adrenocortical lo que deriva en un aumento de la secreción de andrógenos adrenales característico de la adrenarquia. En los pacientes con D21OH-NC este hecho fisiológico se exagera desarrollándose el hiperandrogenismo adrenal.

Presentación clínica

Los individuos afectados por una HSC clásica presentan desde el periodo neonatal o en los primeros meses de vida insuficiencia suprarrenal con o sin pérdida salina y más tarde virilización. Los fetos femeninos se virilizan y nacen con genitales ambiguos.

Las formas no clásicas nacen con genitales normales apareciendo los signos de exceso de andrógenos más tardíamente, en la infancia, la pubertad o la vida adulta.

Los signos clínicos en la infancia incluyen pubarquia prematura, aceleración de la edad ósea y del crecimiento y acné. Las adolescentes y las mujeres adultas presentan acné, hirsutismo, irregularidades menstruales e hipofertilidad.

La presentación clínica es extremadamente variable con uno o más signos hiperandrogénicos.

Todos los pacientes con D21OH-NC confirmada por estudio genético molecular desarrollan con el tiempo uno o más signos de hiperandrogenismo, incluso aquellos que fueron inicialmente asintomáticos⁽¹²⁾.

Niños

Los niños con D21OH-NC pueden presentar después de los primeros años de edad signos de hiperandrogenismo, sin insuficiencia suprarrenal. Estos pueden incluir:

- Pubarquia prematura (PP): ésta aparece tanto en niños como en niñas a edad tan temprana como a los 6 meses¹³. La PP está presente entre 79 y el 92% de los casos con D21OH-NC^{6,14}. La existencia de PP obliga a realizar el despistaje de la D21OH-NC dado que entre el 4 y el 20% de los niños con PP la presentan¹⁵⁻¹⁷.
- Acné quístico resistente a tratamiento con antibióticos o retinol.
- Aceleración del crecimiento con talla alta en la infancia y avance de la edad ósea.
- Pubertad temprana con cierre precoz de las epífisis llevando a talla baja o inferior a su talla genética, aunque la talla baja no es un dato constante. Estos pacientes son altos de niños pero bajos de adultos. La talla adulta espontánea se sitúa cercana a -1 SDS aunque adecuada a su talla genética⁽¹⁷⁾; no obstante, existen casos que no alcanzan su potencial genético. La identificación temprana en estos pacientes muy sintomáticos con aceleración importante de la EO y predicción de talla final baja más otros signos de hiperandrogenismo obliga a considerar terapia sustitutiva para controlar los síntomas debidos al exceso de andrógenos.

En la Tabla 3 se muestran los signos clínicos de 239 pacientes pediátricos españoles genotipados que presentaban formas no clásicas de 21OHD de la serie de Ezquieta⁽¹⁰⁾.

Pubarquia prematura: cómo distinguir el D21OH-NC de la adrenarquia

La pubarquia prematura (PP) se define por el comienzo del vello púbico antes de los 8 años en la niña o antes de los 9 años en el varón. La PP es consecuencia de la adrenarquia prematura (AP) o secreción precoz no patológica de los andrógenos adrenales. La adrenarquia es un término que se refiere a la maduración aumentada de la producción de andrógenos suprarrenales, que empieza a los 6 años en las niñas y a los 7 años en los niños y se caracteriza por un aumento de 17OH pregnenolona y de DHEA y DHEAS plasmáticas. Cuando la adrenarquia es prematura los niveles de dichas hormonas están elevados para la edad y los de la androstendiona y testosterona en el límite superior de la normalidad para la edad prepupal. La PP

Tabla 3. Signos clínicos en pacientes pediátricos y adolescentes genotipados, formas no clásicas e hiperandrogenismos con 17OH progesterona tras ACTH en rango de portadores. Datos clínicos y boquínicos. Adaptado de Ezquieta *et al.* *Horm Res* 2009.

	Signos clínicos (% pacientes ^a)				
	Formas no clásicas (n=239)		valor p	Portadores con hiperandrogenismo (n=111)	
	pacientes ^b	%		pacientes ^b	%
Pubarquia prematura	189	79%	0.8	86	77%
Aceleración de la edad ósea	155	65%	0.022	57	51%
Talla alta	13	5%	0.63	4	4%
Axilarquia	8	3%	0.097	9	8%
Telarquia prematura	7	2%	0.4	6	5%
Clitoromegalia/ Macrogenitosomía	20	8%	0.59	12	11%
Olor corporal	3	1%	0.57	0	0
Hirsutismo	28	12%	0.23	19	17%
Acné	6	3%	0.98	2	2%
Reglas irregulares	10	4%	0.19	1	1%
Pubertad precoz	23	10%	0.79	9	8%
Edad ^c (años) min-max	5.92	(0.5-10)	0.068	6.54	(0.5-10)
Sexo, chicos (%)	55	23%	0.02	13	11.7%
Número de signos al diagnóstico (SD)	2.03	(1.12)	0.24	1,9	(0.32)

^aSólo se han incluido los pacientes completamente genotipados para los que se disponía de información clínica.
^bNúmero de pacientes para los que el endocrinólogo había reportado la existencia de dicho signo.
^cLa edad se recoge con una precisión de 0,5 años.

ocurre después de los 4-5 años pero puede ocurrir a los 2 años. La PP en estos últimos se debe, probablemente, a la persistencia de la zona fetal de la glándula adrenal, a hipersensibilidad de los folículos pilosos o a ambos. Tienen aumento de DHEAS y androstendiona en relación a la edad.

La PP idiopática por adrenarquia prematura se precede, a menudo, de aumento de la sudoración apocrina, seborrea y acné leve. No se acompaña de avance de EO, ni de velocidad de crecimiento, ni otros signos de pubertad. El vello aumenta lentamente y la EO en paralelo a la velocidad de crecimiento.

La causa precisa de la adrenarquia prematura es desconocida pero los estudios retrospectivos sugieren que muchas chicas evaluadas inicialmente por PP tienen síntomas de SOP en la adolescencia¹⁹. El desarrollo de la PP ha sido asociado a hiperinsulinismo y resistencia insulínica. Algunas de esas niñas tienen aumento del IMC, factor importante en la regulación de la adrenarquia²⁰.

Desde el punto de vista clínico no siempre es fácil distinguir si la PP es debida a una D21OH-NC o a una adrenarquia. Algunos estudios han mostrado que en el caso de la D21OH-NC los niños son más altos, con mayor IMC y con aceleración de la edad ósea²¹. Sin embargo, un estudio reciente⁽¹⁵⁾ realizado en 238 pacientes pediátricos con PP y de los que el 4% eran formas no clásicas de HSC no encuentra diferencia clínica alguna entre ambos grupos cuando son valorados en la primera consulta, siendo la edad similar (6,6 años). Es posible que los distintos resultados reportados se deban a que los pacientes en ellos incluidos fueran de mayor edad.

Adolescentes y mujeres jóvenes

En las adolescentes y mujeres hiperandrogénicas se estima que entre el 1-10 % el hiperandrogenismo puede ser debido una D21OH-NC²²⁻²⁵. La incidencia exacta varía según el grupo étnico y la región geográfica; en una publicación francesa se estimó en el 6%, en un estudio americano más re-

ciente sólo en el 1,6%; y es del 2,2% en las mujeres hiperandrogénicas españolas.

La presentación clínica del D21OH-NC en mujeres, a menudo, es indistinguible de otros trastornos hiperandrogénicos como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) ²⁵. La mujeres con D21OH-NC rara vez están más virilizadas que en otras causas de hiperandrogenismo ovárico y otras veces son diagnosticadas por su acné siendo eumenorreicas.

En la población femenina con D21OH-NC el hirsutismo es el signo más frecuente, con mucho. Sin embargo, la gravedad del hirsutismo y la edad de la paciente en la primera consulta son muy variables para el mismo genotipo y dentro de una misma familia e incluso entre pacientes con genotipos homocigotos de formas leves en comparación con aquellos con un alelo de forma severa ²⁶. El estudio familiar de miembros afectos de D21OH-NC dentro de una misma familia subraya la expresión clínica variable de la misma, lo que sugiere que factores modificadores pueden modular la expresión fenotípica.

Los trastornos menstruales como la oligomenorrea, anovulación, amenorrea e infertilidad son frecuentes debidos a la disfunción ovárica. Según sugieren algunos estudios estas irregularidades pueden ser debidas a la conversión del exceso de andrógenos adrenales en estrógenos lo que provocaría alteración en la secreción cíclica de gonadotropinas.

La clitoromegalia, el hábito masculino y la recesión temporal del pelo son infrecuentes. La presencia de la clitoromegalia, al menos en parte, está en relación con la gravedad de la disfunción adrenocortical.

En un estudio multicéntrico reciente con 220 mujeres con D21OH-NC, de las que 25 eran menores de 10 años, la presentación clínica variaba con la edad de la paciente sugiriendo la naturaleza progresiva del trastorno ¹⁴:

- Casi todas las pacientes menores de 10 años se presentaban con PP; tenían clitoromegalia y acné el 20%.
- En adolescentes y mujeres los signos clínicos de presentación fueron: hirsutismo en el 59%, oligomenorrea en el 54%, acné en el 33%, infertilidad en el 13%, clitoromegalia en el 10%, alopecia en el 8% y amenorrea primaria en el 4%. La prevalencia de hirsutismo, que no la severidad, en las pacientes mayores de 10 años, aumentaba significativamente con la edad, desde un 70% en adolescentes hasta un 90% en mujeres de 40 a 49 años. La prevalencia del resto de los signos no tenía clara relación con la edad.

La presentación clínica en algunas mujeres con D21OH-NC es con un síndrome de ovario poliquístico. El SOP según los criterios diagnósticos del consenso del 2003 se define por la presencia de 2 de los 3 hallazgos siguientes: ovarios poliquísticos por ecografía clínica o bioquímica de hiperandrogenismo y alteraciones menstruales o anovulación. Dado que la D21OH-NC puede presentarse con esas anomalías, ante un SOP siempre hay que descartar el déficit de 21 hidroxilasa. Ante este diagnóstico, aunque el tratamiento más conveniente sea el mismo para ambas situaciones -anticonceptivos y antiandrógenos- es necesario el estudio molecular para descartar la presencia de una mutación severa en cuyo caso se realizará consejo genético cuando sea el momento. También se señalan casos de mujeres asintomáticas con D21OH-NC que fueron diagnosticadas por estudios familiares y que tienen el mismo perfil hormonal que las mujeres sintomáticas con D21OH-NC. Serían las denominadas formas crípticas. No obstante, el no consultar por hirsutismo no quiere decir que no exista o que no vaya a existir ulteriormente.

Hay pocos datos acerca de los varones con D21OH-NC. En la infancia se presentan con pubarquia, talla alta y aceleración de la edad ósea y en la adolescencia con talla inferior a su talla diana y estancamiento de crecimiento. En la edad adulta pueden tener manifestaciones del exceso androgénico con calvicie, oligospermia y disminución de la fertilidad, situación en la que se puede valorar tratamiento corticoideo.

Screening de la D21OH-CN: marcadores clínico-bioquímicos.

Diagnóstico: 17OHP tras estimulación con ACTH

La 17OH progesterona es el marcador bioquímico de la deficiencia de 21-hidroxilasa, responsable del 90-95% de las HSC tanto clásicas como no clásicas.

El diagnóstico de D21OH-NC se establece por una 17OHP plasmática basal superior a 5 ng/ml o por una respuesta exagerada de 17OHP plasmática tras el test de ACTH. Un pico de respuesta superior a 10 ng/ml ²⁷ es sugestivo de déficit de 21-hidroxilasa. El diagnóstico es definitivo si el pico es superior a 15 ng/ml ²². En población española Ezquieta lo ha establecido en 11,95 ng/ml (Tabla 2) ⁶.

Este test requiere la estancia en una unidad de día siendo costoso y molesto para el paciente. Dada la baja incidencia de la D21OH-NC en la población pediátrica con PP o en adolescentes y mujeres hiperandrogénicas el test de ACTH no debería ser utilizado de rutina. Se hace necesario identificar marcadores o predictores clínicos/ bioquímicos de la D21OH-NC.

Tabla 2. Niveles del metabolito marcador de la deficiencia 21OHD (17OH progesterona basal y tras ACTH) en formas no clásicas 21OHD, portadores 21OHD con hiperandrogenismo y familiares portadores y no portadores sin clínica (Ezquieta *et al* Horm Res 2009).

		17OHP (ng/ml)	
Pacientes pediátricos ^a M =79; F=389	basal	post- ACTH ^c	
	media (DS)	media (DS)	
	mínimo-máximo	mínimo-máximo	
Formas no-clásicas 21OHD genotipadas n=246 pacientes	23,1 (32,1)	48,9 (33,3)	
	2,7-118	14,2-153	
Portadores 21OHD con hiperandrogenismo n=222 pacientes	2,2 (1,4)	7,3 (2,7)	
	0,2-6,2	2,4-13,2	
Hermano/as^b (familias con INDICE 21OHD)	No portadores	2,1 (0,95) 0,4-3,6	
	Portadores	7,15 (2,4) 4,7-13,2	

^aSólo se consideraron en este análisis los pacientes con datos bioquímicos disponibles que habían sido completamente genotipados (ambos alelos 21OHD caracterizados).

^b Los puntos de corte para portadores y no portadores habían sido definidos en Ezquieta *et al*, 2002.

Desde el punto de vista clínico, como ya se ha indicado, la sintomatología puede no ser muy diferente en aquellos pacientes con D21OH-NC respecto a los que presentan PP idiopática, datos, sin embargo, no corroborados por todos ^{12,15}. Tampoco los signos de hiperandrogenismo en adolescentes y mujeres son distintos de los debidos a otras causas como el hiperandrogenismo ovárico.

Como screening bioquímico para la D21OH-NC se utiliza la 17-OHP basal plasmática, extraída entre 8 y 9 de la mañana -para minimizar los falsos negativos debidos al ritmo circadiano- y en fase folicular si se trata de mujeres postmenarquia. No deben haber sido tratados con corticoides previamente al test de ACTH.

El punto de corte de 2 ng/ml para la 17OHP basal ofrece más del 95% de sensibilidad y más de 90% de especificidad para predecir la D21OH-NC tanto en pacientes pediátricos con PP ¹⁵ como en mujeres hiperandrogénicas ²⁸.

Hay que señalar, no obstante, que con el punto de corte de 2 ng/ml para la 17OHP basal puede existir hasta un 8% de falsos negativos ^{14, 26}. En la amplia serie de Ezquieta de 484 pacientes con formas no clásicas genotipadas sólo 5 de ellos tuvieron 17OHP basal inferior a 2 ng/ml y en sólo 3 (0,5%) fue inferior a 1 ng/ml. Ibáñez aconseja hacer el test de ACTH para confirmar la D21OH-NC ante unos niveles basales de 17OHP plasmática por encima de la media +2DS (1 ng/ml) para pacientes prepúberales y por encima de 2 ng/ml para adolescentes postmenárgicas ²⁹. De lo dicho se infiere que un valor de la

17OHP basal de 1 ng/ml en la edad prepupal se puede utilizar para el screening de la D21OH-NC.

En un estudio con población pediátrica con PP se han identificado 3 predictores plasmáticos basales fuertemente asociados a D21OH-NC: un valor de 17OHP superior a 2 ng/ml, de androstendiona superior a 0,95 ng/ml y de testosterona por encima de 0,15 ng/ml (el valor predictivo de los 2 últimos no ha sido determinado estadísticamente) ¹⁵.

Niveles de 17 OH progesterona en pacientes y portadores genotipados en la población española

Población "normal": familiares portadores y no portadores

Al igual que en otras entidades recesivas frecuentes, el elevado número de portadores en la población general hace que se deba recurrir a los datos en familiares para disponer de "verdaderos" portadores y no portadores. Por tanto, se seleccionaron familias que habían sido completamente caracterizadas y para las que se disponía de datos de 17OHP y mutaciones segregadas en progenitores y hermanos que, a su vez habían sido evaluados por su pediatra endocrinólogo, para conocer los valores de referencia en la población normal y portadora ⁽⁶⁾. En la Tabla 3 se recogen los datos de 17OHP en los grupos control de familiares portadores y no portadores y en pacientes genotipados, formas no clásicas y portadores con hiperandrogenismo.

El punto de corte diagnóstico de la D21OH-NC para la 17OH progesterona, en ng/ml, tras estimulación con ACTH, para el 95% de la población española

de portadores genotipados ($7,15 + 2 \times 2,4 = 11,95$) es similar al obtenido al multiplicar por 3 el límite superior de la normalidad ($2,1 + 0,95 \times 2 = 4$), siguiendo la indicación de Azziz *et al* (21) Tabla 3.

Formas no clásicas: homo- y heterocigotos compuestos para alteración/es leves vs heterocigotos compuestos leve/severa

En estas formas bialélicas los niveles de 17OHP, tanto basales como tras ACTH son significativamente superiores en los heterocigotos compuestos con mutación severa (Tablas 4 y 5). Las curvas ROC muestran áreas bajo la curva significativas, aunque siempre sólo predictivas; ya que sólo será concluyente la documentación de la mutación severa por análisis genotípico.⁶ La expresividad clínica de las formas heterozigotas compuestas es superior como recoge New en su revisión¹² y han mostrado estudios de otros grupos³⁰. En la serie pediátrica de Ezquieta *et al.*⁶, de las formas no clásicas genotipadas, el número de signos al diagnóstico en los heterocigotos compuestos con alteración leve/severa (recogidos en la solicitud del estudio molecular) no es significativamente superior. Debemos considerar que quizás puede existir un sesgo involuntario al reportar con mayor precisión los signos de los pacientes para los que la sospecha diagnóstica está menos fundamentada por los datos del marcador bioquímico de la deficiencia.

En las Tablas 4 y 5 se muestran los valores de 17OHP y su comparación entre los grupos más específicos de distintos genotipos concretos. Resalta el hecho de que la heterozigosis compuesta para p.Pro453Ser y p.Val281Leu muestra los valores más bajos dentro de los pacientes genotipados.

Tratamiento de la HSC forma no clásica

Hay dos modos de tratar el hiperandrogenismo: o disminuyendo la producción excesiva de andrógenos por la adrenal con glucocorticoides o bloqueando los efectos de los andrógenos en los receptores con antiandrógenos.

El fundamento del tratamiento con glucocorticoides es suprimir el exceso de andrógenos y de precursores esteroideos que se producen como consecuencia del déficit enzimático de la 21 hidroxilasa con un objetivo: en la edad pediátrica evitando la aceleración de la edad ósea y así conseguir una talla adulta adecuada a su talla genética y en la adolescencia y edad adulta reducir los signos y consecuencias del hiperandrogenismo como son el hirsutismo y la hipofertilidad.

Como término medio, la talla adulta de los pacientes no tratados es adecuada a su talla genética con excepción de los casos muy sintomáticos¹⁸. Por otra parte, la talla adulta de las formas clásicas se

sitúa en -1 DS para su talla genética a pesar de un adecuado tratamiento y buen control hormonal³¹ que no siempre es posible sobre todo en el periodo peripuberal³¹, momento de difícil ajuste terapéutico. En las formas no clásicas algún estudio apoya el tratamiento con glucocorticoides basándose en la mejoría de la talla final sobre todo si el tratamiento se ha instaurado antes de la pubertad^{33,34} pero no hay datos concluyentes.

Por lo anterior y además debido a la escasez de estudios sobre la talla final de los pacientes con D21OH-NC tratados versus no tratados, creemos que no hay evidencia científica que avale el tratamiento de forma sistemática con corticoides en la forma no clásica de déficit de 21-hidroxilasa. Se reservarán para las formas muy sintomáticas:

1. En la edad pediátrica si la pubarquia es rápidamente evolutiva y se acompaña de aceleración importante de la edad ósea con pronóstico de talla final baja. Frecuentemente, cuando estos niños se ven por primera vez en la consulta tienen un adelanto de la edad ósea de 2 años. Si la talla final pudiera resultar comprometida, y siempre que la edad ósea sea inferior a 12 años, el tratamiento con HGH y análogos de LHRH puede resultar beneficioso.
2. En las adolescentes para el hirsutismo y el acné grave. En ellas los antiandrógenos son tan efectivos o más, sólos o asociados a anticonceptivos³⁵.
3. En la edad adulta pueden ser necesarios en casos de hipofertilidad en tratamientos limitados en el tiempo.

A mayor abundamiento, las recomendaciones del grupo de expertos de *The Endocrine Society* de 2010 son³⁶:

1. Sugerir tratamiento en aquellos niños con D21OH-NC con comienzo inapropiadamente precoz de la pubarquia y en progresión rápida así como avance de la edad ósea y en adolescentes con virilización manifiesta.
2. Recomiendan no tratar a individuos asintomáticos con D21OH-NC
3. Sugieren que antes de instaurar tratamiento se de la opción de suspenderlo cuando los síntomas se han resuelto. En el caso de iniciar tratamiento en la edad pediátrica se hará con hidrocortisona a dosis bajas, generalmente a mitad de la dosis de la forma clásica, a 8-10 mg/m²/día, en 2-3 dosis al día. La prednisona y la dexametasona solo se emplearán una vez finalizado el crecimiento y si la frenación con hidrocortisona no es la correcta. Si el signo clínico más evidente es el hirsutismo o el acné, un antiandrógeno, incluida la ciproterona con o sin anticonceptivo puede ser más eficaz.

Genotipos	Pacientes ^a	Signos clínicos al diagnóstico ^b						17OH progeserona ^c (ng/mL)
		PP	AEO	Ppub	H	Clitoro Macrog	Otros ^d	
Val281Leu/ Val281Leu	28(24)	18(75)	16(67)	4(17)	3(12)	1(4)	1(4)	18,0 (20,1); 2,4-75 (n=23)
Val281Leu /Pro453Ser	6(5)	3(60)	0	1(20)	1(20)	0	0	46,4 (21,8) ; 21,0-116 (n=22)
Val281Leu /DelB ₀ Val281Leu /ConvB	12(10)	9(90)	8(80)	0	3(30)	0	0	28,5 (9,7) ; 18,7-47 (n=6)
Val281Leu /655G	4(4)	3(75)	4(100)	0	0	0	0	75,3 (28,3) ; 33,4-123(n=7)
Val281Leu /doble micro- conversión	5(3)	3(100)	1(33)	0	0	0	0	nd
Val281Leu /Gln318Stop	3(3)	2(66)	3(100)	0	0	2(66)	0	40,5 (10,2); 26,4-48,9 (n=4)
Pro30Leu/Ile172Asn	2(1)	1(100)	1(100)	0	1(100)	1(50)	0	29,1 (14,9); 6,8-48,8 (n=5)
							nd	72,9 (19,3) ; 54-92,5 (n=3)
								103 (43,6); 72-134 (n=3)
								73,7 (n=1)

^a Número de pacientes (entre paréntesis el número con datos clínicos disponibles) * El resto de pacientes con otros genotipos, Val281Leu/Val283Leu (paciente 105), Val281Leu/Pro30Leu (paciente 110) en el primer grupo, y His 61Leu/Del (paciente 17), Val281Leu/Arg356Trp (paciente 75) y His61Leu/Gln318Stop (paciente 79) en el segundo, no se incluyen en esta Tabla debido al bajo número de pacientes. ^b PP, pubarquia prematura; AEO, aceleración de la edad ósea; Clitoromegalia, H, hirsutismo; Ppub, pubertad precoz. Número y porcentaje (%) de pacientes con el genotipo que mostraron dicho signo al diagnóstico. ^c 17OH progeserona basal y estimulada (media [desviación estándar] y rangos, en paréntesis el número de pacientes. ^d Acné, axillarquia

Tabla 4. Signos clínicos y niveles de 17OH progeserona en pacientes pediátricos adaptada de Ezquieta et al. Acta Paed, 2002. En la Tabla n° 5 se muestran los datos de 17OH progeserona para grupos de pacientes más amplios, disponibles en 2012, incluyendo intervalos de confianza 95%.

Tabla 5. Niveles de 17OH progesterona en pacientes pediátricos con diversos genotipos de forma no clásica 21OHD.

Genotipos	Pacientes ^a	17 OH progesterona (ng/mL)			
		basal	Intervalo confianza (95%)	postACTH	Intervalo confianza (95%)
p.Val281Leu/ p.Val281Leu	192/122	14,3 (12,3)	12,5-16,0	46,1 (27,4)	41,2-51,0
p.Val281Leu /p.Pro453Ser	19/19	10,2 (8,0)	6,3-14,1	25,5 (9,1)	21,1-29,9
p.Val281Leu /Deleción p.Val281Leu /Conversión	51/28	24,0 (18,2)	18,6-29,4	53,3 (33,9)	39,9-66,1
Val281Leu /c.293-13AoC>G (i2G, 655G)	28/16	29,7 (35,0)	16,1-43,3	62,2 (42,0)	39,8-84,6
p.Val281Leu /p.Gln318Stop ^c	20/13	36,9 (24,8)	25,3-48,5	79,9 (37,1)	57,5-102,3
Leve/leve	211/141	13,9 (12,0)	12,3-15,5	43,3 (26,6)	38,9-47,7
Severa/leve	99/57	27,3 (24,8)	22,3-32,3	61,9 (37,9)	51,8-71,9
Valor “p” Leve/leve vs Severa/Leve		<0,00001		<0,0001	

^a Número de pacientes con datos bioquímicos disponibles, basal/postACTH. Los datos reportados como “superior” a zona lineal de detección no pudieron incluirse en este análisis. ^b 17OH progesterona basal y estimulada: media (desviación estándar); máximo y mínimo. ^c Sólo se consideraron los pacientes en que la mutación se había documentado como severa (ausencia de duplicación del gen).

Complicaciones potenciales de la D21OH-NC

La mayor parte de los pacientes, en contraste con la forma clásica, no demuestran insuficiencia de cortisol. Tras estímulo con CRF, el cortisol y la ACTH basales y estimuladas suelen ser normales. Sin embargo, en algún paciente la respuesta del cortisol es deficiente sobre todo tras estímulo prolongado con ACTH.

Por otra parte, aquellos casos de D21OH-NC que reciben tratamiento corticoideo pueden tener suprimido el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal por lo que precisan el uso de dosis de estrés en caso de enfermedad.

Consejo genético en la D21OH-NC

Es requerido cuando se ha documentado que existe un alelo con alteración grave y se debe extender a los familiares en primeros y segundo grado³⁷. El estudio de los familiares resulta, además, conveniente porque permite establecer la segregación de alelos y documentar mejor los genotipos y su severidad. Se debe aportar cuando el/la paciente está próximo a tomar decisiones reproductivas.

Aunque obviamente puede haberse conocido antes, en la etapa pediátrica (diagnóstico de una forma no clásica o en un estudio familiar) o incluso en la neonatal (elevación transitoria o forma no clásica eventualmente detectada en cribado neonatal o incluso determinación 17OHP asociada a signos inespecíficos que han llevado a la realización de un estudio molecular).

El estudio genético es imprescindible para el consejo genético de estos pacientes ya que permite documentar las mutaciones graves que se encuentran en el 40% de los pacientes D21OH-NC con expresividad clínica. Algunos autores reportan porcentajes superiores como el 60%³⁷. Debemos recordar que la frecuencia de portadores de mutación grave en población general es del 1:50-1:60 y las parejas de pacientes heterozigotas compuestas con alelo severo pueden solicitar este consejo para el que hacemos secuenciación CYP21A2 para descartar portadores. En el contexto de la reproducción asistida, la HSC-21OHD no debe ser olvidada ya que puede asociar infertilidad y la frecuencia de portadores en población general³⁸.

Como aspectos claves del estudio genético en la D21OH-NC señalaremos que debe:

- Discriminarse la homo/hemizigosis para las mutaciones leves. Esta situación es extraordinariamente frecuente en el caso de p.Val281Leu que se presenta con ausencia de señal para alelo normal en los estudios de secuenciación, ASO, SNaPshot, etc.... La homozigosis (mutación leve p.Val281Leu en ambos alelos) es el genotipo predominante pero la hemizigosis al corresponder con una heterozigosis compuesta para mutación leve y severa (deleción/conversión en el segundo alelo) debe ser detectada para el consejo genético. Puede llevarse a cabo mediante:
 - Segregación parental
 - » Dosis génica (Southern, MLPA)
- Identificar variantes leves que asociadas con otras alteraciones en *cis* (en el mismo cromosoma) son alelos graves:
 - p.Pro30Leu en conversiones que incluyen región promotora 5'
 - p.Val281Leu y p.Pro453Ser en dobles microconversiones con 655G, i2G (c.293-13AoC>G)
 - p.Val281Leu en conversiones que incluyen varias mutaciones puntuales recurrentes severas, p.Val281Leu con la nueva variante intrónica c.292+5G>A. Ambos se comportan como alelos severos y sus frecuencias en las formas clásicas son del 6% y 1,5%, respectivamente ¹¹. Más infrecuentes (<1%) han sido los alelos que portan p.Val281Leu y una mutación grave rara, 2/510 alelos de formas graves ¹¹.
- Interpretación adecuada de las alteraciones no conocidas detectadas por secuenciación en los pacientes no completamente caracterizados en el cribado básico. Detectar alelos portadores de mutaciones raras en aquellos casos con 17OH progesterona en rango de heterocigotos compuestos con mutación rara en que sólo se ha caracterizado la variante leve en el cribado básico ^{6,39}.

A diferencia de la D21OH-NC, los hiperandrogenismos con 17OHP en rango de portadores 21OHD nunca presentan mutaciones en ambos alelos y se documentan como portadores (siempre en un solo alelo) con mayor frecuencia que la población general (Tabla 1). Si la alteración detectada es de tipo grave debe aportarse consejo genético. Es muy importante:

- Discriminar alelo portador p.Gln318Stop de variante Gln318Stop en alelos que presentan duplicación del gen y no asocian deficiencia, no son infrecuentes en cromosomas normales 2-3% ⁷.

- En los frecuentes alelos p.Val281Leu detectados, descartar la variante p.Val281Leu; c.292+5G>C recientemente descrita por Ezquieta *et al.*(2010) que, aunque es rara, se asocia con formas pierde sal y modificaría el consejo genético a realizar.
- Controlar la eficiencia de la amplificación de la variante normal i2C (c.293-13C) donde se localiza la frecuente mutación severa i2G (c.293-12AoC>G) que en el pasado dio lugar a pacientes portadores informados como falsos homocigotos i2G.
- No olvidar descartar portadores de delecciones/conversiones ya que resultan normales en el estudio de mutaciones puntuales.
- Si se realiza estudio de secuenciación garantizar una adecuada interpretación de las variantes nuevas cuyo efecto fenotípico no está documentado.

Páginas web con bases de datos genotípicos HSC-21OHD

HGMD, Human gene mutation database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
Base específica de alelos CYP, <http://www.cypalleles.ki.se>
Orphanet, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?Ingr=ES>

Bibliografía

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Rev* 2000;21:245-291.
2. Speiser PW, DuPont J, Zhu D *et al.* Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-595.
3. Parajes S, Loidi L, Reisch N *et al.* Functional consequences of seven novel mutations in the CYP11B1 gene: four mutations associated with non classical and three mutations causing classical 11-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:779-788.
4. Speiser PW, DuPont J, Rubinstein P *et al.* High frequency of non classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am Hum Genet* 1985; 37:650-67.
5. Ezquieta B, Ruano MF, Dulin E, Arnao DR, Rodríguez A. Prevalence of frequent recessive diseases in the spanish population through DNA analyses on samples from the neonatal screening. *MedClin* 2005; 125:493-5.
6. Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Non-classical 21-hydroxylase

- deficiency in children: association of adrenocorticotropic hormone-stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr.* 2002; 91:892-898.
7. Ezquieta B, M Beneyto, R Muñoz-Pacheco, R Barrio, M Oyarzábal, JL Lechuga, C Luzuriaga, F Hermoso, S Quinteiro, S Martínez. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2006; 26:1172-8.
 8. Ezquieta B, Oyarzábal M, Jariego CM, Varela JM, Chueca M. A novel frameshift in the first exon of the 21-OH gene found in homozygosity in an apparently nonconsanguineous family. *Horm Res* 1999;51: 135-141.
 9. Díez López I, Rodríguez Estevez A, González Molina E, Ezquieta Zubicaray B. De novo l172N mutation in a patient with 21-hydroxylase deficiency. *J Med Clin (Barc).* 2010;135: 189-91.
 10. Ezquieta B, Oyarzábal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, Quinteiro S, Rodríguez A, Labarta JI, Gutiérrez Macías A, Gallego M, Bellón JM. Monogenic and Polygenic Models Detected in Steroid 21-Hydroxylase Deficiency-Related Paediatric Hyperandrogenism. *Horm Res.* 2009; 71:28-37.
 11. Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo JL, López-Siguero JP, Oliver A, Ramírez J, Rodríguez I, Muñoz-Pacheco R. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify "apparently mild" CYP21A2 alleles which associate neonatal salt-wasting disease. *Prenat Diagn.* 2010;30:758-763.
 12. New M. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4205-4214.
 13. Kohn B, Levine LS, Pollack MS et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency : a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:817-827.
 14. Morán C, Azziz R, Carmina E et al. 21-Hydroxylase- deficient non clasical adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468-74.
 15. Armengaud JB, Charcaluk ML, Trivin C et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(8):2835-2840.
 16. Forrest MG. Adrenal diseases and steroids. *Curr Opinion Pediatr* 1990;2:775-785.
 17. Leite MV, Mendonça BB, Arnhold IJ et al. Identification of nonclassical 21-hydroxylase deficiency in girls with precocious pubarche. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:11-15.
 18. New M, Gertner JM, Speiser PW et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 1989;12:91-95.
 19. Ibañez L, Potau N, Virdis R et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(6):1599-1603.
 20. Remer T, Manz F. Role of nutricional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):3936-3944.
 21. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD et al. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:239-247.
 22. Azziz R, Dewailly D, Owebach D. Clinical review 56: nonclassic adrenal hyperplasia: current Concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(4):810-815.
 23. Kutteenn F, Couillin P, Girard F et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985; 313: 224-231.
 24. Azziz R, Woods KS, Reyna R et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
 25. Escobar-Morreale H, Sanchón R, San Millán J. A prospective study of the prevalence of non classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH) among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:527-533.
 26. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with no classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(5): 1570-1578.
 27. New MI, Lorencen F, Lerner AJ et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:320-326.
 28. Azziz R, Hincapie L, Knochenhauer E et al. Screening for 21-hydroxylase deficient non classical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil and Steril* 1999; 72:915-925.

29. Ibáñez L. Adrenarquia. En: Dieguez C, Yturriaga R (eds):*Glándulas suprarrenales* 2^a edición. McGraw-Hill. Madrid 2008; pp: 121-130.
30. Einaudi S, Napolitano E, Restivo F et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:660-64.
31. Muthusamy K, Elamin M, Smishkin G et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4161-4172.
32. Charmandari E, Brook C, Hindmarsch. Congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:U77-U82.
33. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher F et al. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 188-95.
34. Oliver A, Ezquieta B, Valera JM et al. Estudio auxológico, bioquímico, clínico y puberal en las formas no clásicas de déficit de 21-hidroxilasa. *Rev Horm Fact Crecim* 1999; 4:1-8.
35. Frank-Raue K, Junga G, Raue F et al. Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate. *Klin Wochenschr* 1990; 68:597-601.
36. Speiser P, Azziz R, Bassin L et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4133-4160.
37. Young J, Tardy V, B de la Perrière A et al. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010; 71:14-18.
38. Ezquieta B, Alonso M, Alvarez E, Arnao DR, Sigüero JPL. Should 21-hydroxylase deficiency be genotyped in assisted reproductive technology?. *Fertil Steril* 2007;88:1437, e5-11.
39. Bernal C, Fernández C, Martínez S, Ezquieta B. Premature androgenetic alopecia in adult male with nonclassic 21-OH deficiency. A novel nonsense CY-P21A2 mutation (Y336X) in 2 affected siblings. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(16):617-21.

Genética de la hipercolesterolemia familiar. Indicaciones de los estudios genéticos y su utilidad

Sara Berrade, Mirenxtu Oyarzábal, María Chueca

Unidad de Endocrinología y Diabetes Infantil. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante, que se caracteriza por altas concentraciones de colesterol unida a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Es debido, en la mayoría de los casos, a un defecto genético en el receptor celular de superficie de membrana que reconoce e internaliza las LDL desde el torrente sanguíneo al interior de la célula.

El diagnóstico precoz es fundamental dado que las personas afectadas presentan una elevada frecuencia de enfermedad cardiovascular prematura y, por tanto, una corta expectativa de vida.

Introducción

Existen dos variantes de la enfermedad: una forma homocigota, extremadamente rara, con una prevalencia de 1 caso por millón de habitantes y otra heterocigota, considerada uno de los trastornos hereditarios monogénicos más frecuentes, con una prevalencia en población caucásica de 1 caso por cada 500 habitantes, y que da una estimación aproximada de unos 10 millones de afectados en el mundo, la mayoría (hasta un 80%) no diagnosticados. En algunos grupos étnicos pertenecientes a comunidades aisladas geográfica o culturalmente, la prevalencia es mucho mayor por el efecto fundador, como sucede en la región de Quebec con la comunidad francocanadiense, los libaneses, los judíos ashkenazy y los sudafricanos de origen holandés¹.

La primera referencia de la HF la realiza Müller² en 1938 al describir las cuatro principales características clínicas de la enfermedad: hipercolesterolemia, xantomas tendinosos, agrupación familiar y enfermedad coronaria prematura. En 1960, Kachadurian³ determinó la distinción entre formas

homo y heterocigotas, demostrando así mismo el patrón de herencia autosómica dominante en una extensa familia libanesa. Por la misma época, Fredrickson⁴ relacionó la enfermedad con el metabolismo de las LDL y finalmente, en 1974, Goldstein y Brown⁵ identificaron el receptor de LDL (rLDL) y la asociación de distintas mutaciones del mismo con la HF.

Características clínicas

HF homocigota

Se caracteriza por la presencia, desde el nacimiento, de valores extremadamente altos de LDL calculado (cLDL), entre 800-1.000 mg/dl, con presencia de xantomas, arco corneal y arterioesclerosis en la primera década de la vida, y un riesgo muy elevado de muerte por enfermedad coronaria antes de los 30 años de vida⁶.

HF heterocigota

1. *Aumento de cLDL*: es la manifestación más frecuente, ya presente desde el nacimiento, con cifras que oscilan entre 190-400 mg/dl.
2. *Depósitos lipídicos*:
 - *Xantomas tendinosos*: patognomónicos de la HF, más frecuentes en tendones de extremidades (aquileos, mano y rotulianos) y excepcionales antes de los 20 años. La presencia de xantomas se ha asociado con la concentración de LDL, mutaciones de tipo alelo nulo y mayor riesgo de enfermedad coronaria.
 - *Xantelasma*: placas planas de color anaranjado en párpados. No son patognomónicos de HF (pueden encontrarse en otras dislipemias e incluso en sujetos sin evidencia de trastorno lipídico)
 - *Arco corneal*: suele comenzar en la parte

superior con extensión progresiva por toda la circunferencia corneal; aunque tampoco es patognomónico de HF, tiene valor como signos de HF si se presenta antes de los 45 años⁷.

3. *Enfermedad cardiovascular precoz (ECV)*: se calcula que, sin tratamiento, aproximadamente el 50% de los hombres afectos de HF sufrirán un episodio de enfermedad cardiovascular (ECV) antes de los 50 años y el 30% de las mujeres antes de los 60 años⁸, y que al menos el 10% de las personas con enfermedad coronaria precoz tiene una HF⁹. Su forma de comienzo es insidiosa y existen evidencias del inicio de arteroesclerosis en la infancia. Diversos estudios han demostrado que el proceso comienza con la aparición de estrías grasas por acúmulo de macrófagos cargados de lípidos en la íntima arterial, descritas incluso en niños de 3 años de edad, seguido de la formación de la placa fibrosa por proliferación de macrófagos y células musculares lisas en la íntima y media arterial¹⁰. Hoy día, la ecografía intravascular carotídea es una técnica que ofrece imágenes precisas sobre la placa de ateroma¹¹ y ya puede demostrar engrosamiento de la íntima-media en niños de 7 años con HF¹².

Genética

Existe una gran heterogeneidad genética y molecular para la HF, con varios loci responsables, siendo el más frecuente el gen del receptor de LDL (rLDL) localizado en el brazo corto del cromosoma 19, seguido del gen de la apo B-100 en el cromosoma 2 y en menor medida por defectos en una proteína transportadora (PCSK 9) y formas de hipercolesterolemia autosómica recesiva como HAR, la sitosterolemia y la deficiencia de la hidroxilasa del colesterol 7α (Tabla 1).

Gen rLDL

El gen del rLDL está localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (región p13.1-p13.3) y consta de 18 exones y 17 intrones. Su tamaño es de 5.3 kb y codi-

fica una proteína de 860 aminoácidos (Fig 1). Hasta la fecha se han descrito más de 1.000 mutaciones de diversos tipos (250 en España), incluyendo mutaciones puntuales (en el promotor, en la región codificadora, y en las uniones intrón-exón), micro y macrodelecciones e inserciones (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>).

Las mutaciones del gen rLDL se dividen en 5 clases en función de su efecto sobre el ciclo del rLDL¹³ Fig 2.

Mutaciones de clase 1 (alelos nulos): son las más graves, dado que el defecto conlleva la ausencia total de producción del receptor.

Mutaciones de clase 2 (alelos defectuosos para el transporte): es la más frecuente y se debe al bloqueo en el proceso de transporte del receptor sintetizado desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi; la mayoría de estas mutaciones se localizan en los exones que codifican el dominio de unión al ligando o en el dominio homólogo al precursor del factor de crecimiento endotelial (EGF).

Mutaciones de clase 3 (alelos defectuosos para la unión): imposibilidad de unión de LDL al receptor celular.

Mutaciones de clase 4 (alelos defectuosos para la internalización): no transportan las LDL hacia el interior de la célula.

Mutaciones de clase 5 (alelos defectuosos para el reciclado): impiden que los receptores LDL internalizados regresen de nuevo a la superficie celular para iniciar de nuevo el proceso de captación del colesterol LDL.

La variabilidad en la expresión clínica de la hipercolesterolemia familiar depende, entre otros factores, del tipo de mutación del gen del rLDL. Con respecto a la expresión fenotípica o manifestaciones clínicas, las mutaciones de tipo alelo nulo serían las más graves, seguidas por las de clase 3, aunque la correlación fenotipo-genotipo no es siempre predecible.

Tabla 1. Principales formas monogénicas de HC severa (Modificado de Radner *et al.*, 2003).

Enfermedad	Gen	Prevalencia	Niveles de cLDL
Autosómica dominante			
.....FH heterocig.	LDLR	1 /500	+++
.....FH homocig.	LDLR	1/ 1.000.000	++++
.....FDB	APOB	1/1.000	++
.....FH3	PCSK9	< 1/ 2.500	+++
Autosómica recesiva	LDLRAP1	< 1/5.000.000	++++

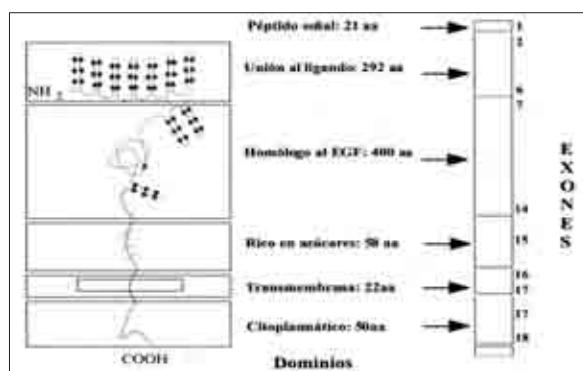


Figura 1. Estructura gen del receptor LDL.

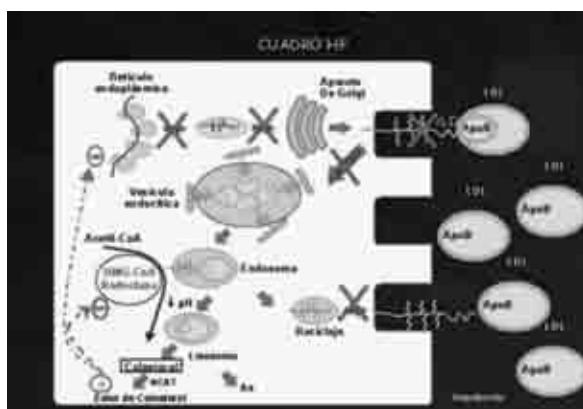


Figura 2. Síntesis receptor LDL. La síntesis del receptor de LDL (rLDL) se produce en el retículo endoplásmico, se transporta al aparato de Golgi y, de ahí, a la superficie celular. Los receptores se agrupan en invaginaciones de la membrana celular. Cuando la LDL se une al receptor, las invaginaciones se transforman en vesículas endocíticas recubiertas, y posteriormente, se fusionan varias de éstas para crear unas vesículas mayores llamadas endosomas. A continuación, las LDL se disocian del receptor, el cual vuelve a la superficie celular para iniciar otro ciclo de endocitosis. Por su parte, las partículas LDL separadas son enviadas a los lisosomas, en donde son degradadas por enzimas ácidas hidrolíticas

Apo B-100 defectuosa familiar (BDF)

El gen que codifica para la apolipoproteína B-100 (Apo B-100) se encuentra en el brazo corto del cromosoma 2 (2p23). La prevalencia en población europea se estima en 1 caso por cada 1.000 habitantes¹⁴. Se han descrito 4 mutaciones en este gen (R3500Q27, R3500W, 28 R3531C, 29 y N3516K.30), con cuadros clínicos menos severos que los observados en pacientes con mutaciones rLDL¹⁴.

FH3 (PCSK9)

El gen PCSK9, localizado en la región 1p34.1-p32.8, 32,33 codifica una proteína convertasa, tipo subtilisina/kexina. Se han publicado 4 mutaciones (Ser124Arg,9 Asn157Lys,38 Phe216Leu,9 Asp374Tyr,39) causantes de un cuadro clínico indistinguible de la HF¹⁵.

Hipercolesterolemia familiar recesiva (HAR)

El gen LDLRAP1 consta de 9 exones y codifica para una proteína de 308 aminoácidos adaptadora para el rLDL. Se han descrito 10 mutaciones y se presentan con un fenotipo clínico similar al de la HF homocigota clásica. El defecto fisiológico en HAR es la imposibilidad de algunos tipos de células de mediar la internalización de LDL dependiente del receptor de LDL¹⁶.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Tres grupos diferentes han desarrollado herramientas de aproximación al diagnóstico de HF basados en criterios clínicos: el Programa *MedPed* de EE.UU. (*make early diagnosis-prevent early deaths in medical pedigree*), el *Simon Broome Register Group* del Reino Unido y el *Lipid Clinic Network* de Holanda. Sin embargo, ninguno de ellos da un diagnóstico de certeza, y según distintas series pueden dar falsos negativos hasta en el 25% de los casos. Estas tablas además no son válidas para población infantil puesto que muchos de los criterios empleados, como enfermedad coronaria precoz, xantomas o arco corneal, se producen en etapas avanzadas de la vida.

Según la guía NICE¹⁷, se debe descartar HF en niños con antecedentes familiares de ECV prematura o de HF en uno de los progenitores, a poder ser antes de los 10 años; en estos casos, procede realizar estudio genético si la mutación familiar es conocida y si no lo es, determinar cLDL, y en caso de valores normales repetir después de la pubertad, dado que en este periodo hay un descenso fisiológico de LDL¹⁸.

Ante un caso indicativo de HF confirmado genéticamente, se recomienda realizar una cascada diagnóstica mediante la realización de test de ADN y cLDL a todos los familiares de primer y segundo grado¹⁷.

Diagnóstico genético

Actualmente se dispone de un test genético rápido y fiable para el diagnóstico de la HF mediante DNA-arrays (micromatriz de ADN o *biochips*), técnica que se basa en la capacidad de las cadenas de ADN para unirse de forma específica a otras cadenas complementarias. Se ha comercializado con el nombre LIPOCHIP®. Incluye las mutaciones más frecuentes en nuestro país (203 del gen rLDL y 4 de ApoB) y consta de 3 fases:

- **DNA-array:** superficie de vidrio con un gran número de secuencias génicas complementarias a cada una de las mutaciones genéticas que se desea estudiar.
- Análisis de grandes reordenamientos para el

- diagnóstico de delecciones o duplicaciones de amplias zonas y que, por tanto, no serían diagnosticados con el DNA-array y que se observan hasta en el 14 % de los casos.
- Secuenciación de muestras negativas para confirmar nuevas mutaciones no incluidas o confirmar la negatividad del estudio¹⁹.

Indicaciones del estudio genético

En general, hay muy pocas referencias en la literatura médica sobre estudios genéticos de la HF en edad pediátrica. En 2003, el grupo holandés de Wiegman²⁰ presentó una amplia serie de 1.034 niños con hipercolesterolemia, con estudio genético positivo en 617 casos y establecieron como punto de corte predictivo de HF el valor de cLDL de 135 mg/dl que, posteriormente, fue corroborado por otro estudio de Campagna *et al.* (21). En otra serie de reciente publicación, van der Graaf²² *et al.* estudiaron 1.430 niños referidos por dislipemia y establecieron como criterios de inclusión para estudio genético: cLDL > p 95, herencia autosómica dominante (al menos uno de los padres en tratamiento por hipercolesterolemia e historia familiar de enfermedad cardiovascular) y como criterios de exclusión: causas secundarias de hipercolesterolemia, IMC > p 75 o diagnóstico genético conocido. Del total de niños, cumplían los requisitos para el estudio 269 casos, de los cuales 255 (95%) tuvieron estudio positivo (rLDL 95% y ApoB 5%).

En nuestro Hospital hemos estudiado a 73 niños menores de 15 años con sospecha de HF (utilizando el punto de corte de cLDL 135 mg/dl), con resultado de 57 casos positivos (77%), siendo la mutación M025+M080 la más frecuente. Mención especial merecen 8 pacientes con alelo nulo causado por una gran delección que se asocia a formas más graves de la enfermedad, uno de ellos sin diagnóstico familiar previo²³.

Tratamiento

En líneas generales, el tratamiento de la HF se basa en la adopción de medidas higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico. Las primeras están orientadas a potenciar hábitos de vida saludables, mediante una dieta baja en grasas saturadas y rica en grasas poli y monoinsaturadas, la práctica regular de ejercicio físico, mantenimiento de peso adecuado y abstinencia de tabaco. Recientemente se ha comprobado en estudios que incluyen población infantil la reducción del cLDL tras la adición de 1.5-2 gramos diarios de esteroles vegetales y estanoles²⁴.

Fármacos

Clásicamente, colestiramina y colestipol (secuestreadores de los ácidos biliares) eran los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la hiper-

colesterolemia, hasta el año 2002, en que la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de lovastatina en pacientes pediátricos.

Hoy en día las **estatinas** (inhibidores de la HMG CoA reductasa) son los fármacos de elección en la HF, con descensos de la concentración de cLDL entre un 19-41% según tipo y dosis de estatina; existen múltiples estudios que han demostrado ser eficaces y seguros en la infancia y que no interfieren ni en el crecimiento ni en el desarrollo sexual^{25,26}. En Pediatría, están indicadas ante concentraciones de cLDL > 190 mg/dl o > 160 mg/dl con historia familiar de ECV precoz o dos factores de riesgo añadidos (obesidad, hipertensión, tabaquismo). Respecto a la edad de inicio se recomienda los 10 años en niños y, tras la menarquia, en niñas. Recientemente la Asociación Americana de Pediatría recomienda el descenso de la edad de inicio de tratamiento a los 8 años en casos con historia familiar de ECV²⁷, en base a un estudio realizado en 200 niños afectos de HF tratados con pravastatina, con edades comprendidas entre 8-17 años donde se demostró que el adelgazamiento de la íntima de la carótida era mayor en los tratados más precozmente²⁶.

Las dosis recomendadas difieren según la potencia de las distintas estatinas: lovastatina (40 mg/d), atorvastatina y pravastatina (10-20 mg/d), simvastatina (20 mg/d). El resto (fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) no disponen de autorización en ficha técnica para su uso en pediatría²⁸.

Ezetimibe: inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol al bloquear el receptor NPC1-L1 (inhibición del transporte de colesterol a través de la pared intestinal). En monoterapia reduce el cLDL un 18% y combinado con estatinas consigue una reducción adicional de 14-25%²⁹.

Finalmente, en la HF homocigota está recomendada la **aféresis de LDL**, técnica de alto coste y de carácter invasivo, aunque eficaz para reducir hasta en un 45% los altos niveles de LDL que presentan estos pacientes³⁰.

Conclusiones

- La hipercolesterolemia familiar es un trastorno hereditario debido a mutaciones en el gen que codifica el receptor de las LDL, con alta prevalencia en población general.
- El diagnóstico precoz es fundamental dado que las personas afectadas presentan una elevada frecuencia de ECV precoz, y por tanto una expectativa de vida acortada.
- El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio genético del rLDL. Actualmente

- se dispone de un test genético rápido y fiable para el diagnóstico de la HF mediante DNA-arrays, que ha demostrado ser una técnica con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico genético de la HF.
- El tratamiento de elección son las estatinas, que deben instaurarse lo más precozmente posible dadas las evidencias del inicio de arteroesclerosis en la infancia.

Bibliografía

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160:407-20.
2. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938;89:75-84.
3. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964;37:402-7.
4. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:215-25.
5. Brown M, Goldstein J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
6. Aguiló E. Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos y tratamiento actuales. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(85):202-8
7. Civeira F, Artieda M, Carcía-Alvarez I, Cenarro A. Expresión fenotípica de las hipercolesterolemias familiares. *Cardiovascular risk factors.* Vol 11, 3 (165-173).
8. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2003;168:1-14.
9. Bates TR, Burnett JR, van Bockxmeer FM, Hamilton S, Arnolda L, Watts GF. Detection of familial hypercholesterolemia: a major treatment gap in preventative cardiology. *Heart Lung Circ.* 2008;17:411-3.
10. PDAY Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerosis lesions in youth: Findings from the PDAY Study. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; 13:1291-98
11. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103:604-16
12. Wiegman A, De Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004.; 363:369-70
13. Real JT, Carmena R. Estudio Genético de las hiperlipemias. *JANO EMC* 1999 Feb;56 (1286): 64.
14. García-Álvarez I, Castillo S, Mozas P, Tejedor D, Reyes G, Artieda M, Cenarro A, Alonso R, Mata P, Pocovi M y Civeira F Diferencias en la presentación clínica en sujetos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar por defectos en el receptor LDL y por defectos de la apo B-100. *Rev Esp Cardiol* 2003;56 (8):769-74
15. Saint-Jore B, Varret M, Dachet C, Rabes JP, Devillers M, Erlich D et al. Autosomal dominant type IIa hypercholesterolemia: evaluation of the respective contributions of LDLR and APOB gene defects as well as a third major group of defects. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(8): 30-62.
16. García CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL adaptor protein. *Science* 2001;292: 1394-98.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence, The National Collaborating Centre for Primary Care. NICE clinical guideline 71: Identification and management of familial hypercholesterolemia. 2008. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071NICE-Guideline.pdf
18. Kwiterovich PO Jr. Cut points for children and adolescents: should they be reassessed? *Clin Chem* 2008;54:1113-1115
19. Pocoví M, Tejedor H. Diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar. *JANO* 2005, 69, N° 1569: 151-154
20. Wiegman A, Rodenburg J, de Jong S, Defesche J, Bakker H, Jastek JP, Sijbrands E. Family history and cardiovascular risk in familial hipercolesterolemia: data in more than 1.000 children. *Circulation* 2003; 107:1473-1478.
21. Campagna F, Martino F, Bifolco M, Montali A, Martino E, Morrone F, Antonini R, Cantafiora A, Verna R, Arca M. Detection of familial hypercholesterolemia in a cohort of children with hypercholesterolemia: results of a family and DNA-based screening. *Atherosclerosis.* 2008;196:356-364.

22. Van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JP, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation*. 2011;123:1167–1173.
23. Berrade S, Zardoya P, Lavilla A., OscozM, ChuecaM, Oyarzábal M. Estudio genético de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 (Suppl) : 113.
24. Morais A, Lama RA, Dalmau J y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr* 2009; 70(5):488-496.
25. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1803–1810.
26. Rodemburg J, Vissers MN, Wiegman A, Van Trotsenburg ASP, Van der Graaf, De Groot E, Statin treatment in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: The younger, the better. *Circulation*. 2007; 116:664-8.
27. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198–208.
- 28 Dalmau J. Uso de estatinas en pediatría: fármacos en hiperlipemias. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 2010, 1 Suppl: 67-70
29. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Cagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1421–1429.
30. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167:1-13.

CGMS y otros sensores ¿cuándo utilizar, cómo y por qué?, ¿ayudan sus datos?, ¿cómo interpretarlos?

María José Goñi Iriarte ⁽¹⁾, Marisa Torres Lacruz ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

⁽²⁾ Unidad de Diabetes del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

La monitorización continua de glucemia (MCG) constituye hoy en día una herramienta habitual en la práctica clínica diaria en la atención a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1(DM 1).

Proporciona información continua de los niveles glucémicos, en tiempo real o de forma retrospectiva, facilitando un ajuste más preciso del tratamiento insulínico. Además, ofrece datos sobre los cambios en los niveles glucémicos y la velocidad a que estos se producen (flechas de tendencia) de forma que si se actúa correctamente se pueden reducir las oscilaciones hiperglucémicas e hipoglucémicas.

En los últimos años estos sistemas están siendo objeto de debate y motivo de un gran número de publicaciones valorando su utilidad clínica y coste-efectividad. Sin embargo, son escasas las referencias bibliográficas a las que un clínico puede recurrir con objeto de optimizar su utilización o de resolver dudas concretas de interpretación y las existentes proceden, en su mayoría, de la industria.

El primer sistema de MCG aprobado y comercializado en 1999 por MiniMed Medtronic (Northridge, CA) fue el *Continuous Glucose Monitoring System* o CGMS para valoración de datos retrospectivos, y en 2005 lo hizo el primer sistema de monitorización en tiempo real: *Guardian Real-Time (RT)*, Medtronic MiniMed.

Desde entonces hemos asistido a una importante evolución hasta los modelos actuales, que aportan mayor facilidad de inserción y portabilidad, así como comunicación inalámbrica con el receptor.

Las nuevas generaciones de sensores añaden una mayor precisión y sensibilidad, así como una ma-

yor duración (5-7 días). Todos ellos se basan en la medición de glucosa en el espacio intersticial, en intervalos entre uno y cinco minutos, utilizando sensores mínimamente invasivos, mediante métodos de detección enzimáticos basados en la reacción de glucosa-oxidasa, excepto el sistema GlucoDay de Menarini que lo hace por microdiálisis.

Los "sensores invasivos" (implantes subcutáneos o intravenosos) se limitan hoy en día a estudios de investigación.

A) Actualmente están comercializados 4 sistemas de monitorización en tiempo real (MCG-TR):

El Guardian REAL-Time® y los dispositivos Paradigm® RT (Medtronic MiniMed, Northridge, CA), que son sistemas integrados de bomba y sensor, el Dexcom SEVEN PLUS® (Dexcom, San Diego, CA) aprobado en 2009, y el Freestyle Navigator® (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA), éste último no comercializado en España.

B) Por otra parte, se dispone de 3 sistemas de medición retrospectiva:

El CGMS Gold y su nueva versión iPro 2® (Medtronic MiniMed, Northridge, CA), el GlucoDay (Menarini), y la posibilidad de utilización del Dexcom SEVEN PLUS® con esta función.

Los sistemas de MCG-TR disponen de alarmas de hiperglucemia e hipoglucemia, además de alarmas de predicción, basadas en los cambios rápidos de los niveles de glucosa, e indicadores de tendencia según velocidad del cambio.

No obstante, no deben considerarse métodos de referencia única y sigue siendo necesaria la medición de la glucemia capilar para confirmar valores

de glucemia que conlleven una actuación inmediata, por ejemplo la alarma de hipoglucemia, así como para la calibración del sistema diario (excepto en el caso de Dexcom SEVEN PLUS®).

1. MCG de análisis retrospectivo

Las mediciones de glucosa permanecen ocultas para el paciente mientras lleva el sistema, y tras su retirada se descarga la información mediante programas informáticos, permitiendo al profesional un análisis retrospectivo de los datos.

Su principal utilidad es la detección de excursiones hiperglucémicas, así como hipoglucemias que, de otra forma, podrían pasar desapercibidas.

Puede utilizarse, además, como herramienta educativa, en un intento de mejorar el control a partir de la valoración de la respuesta glucémica a determinadas ingestas, ejercicio o situaciones de estrés de cualquier tipo.

En cuanto a la mejora del control glucémico, existen en la literatura menos evidencias de su eficacia que con la MCG-TR. En la *Guía de Práctica Clínica de la Endocrine Society*¹ así como en el reciente documento de *Consenso de la Endocrine Society for Pediatric Endocrinology*² se recomienda el uso de la MCG intermitente, tanto en pacientes pediátricos como adultos, con finalidad diagnóstica de hipoglucemias nocturnas, fenómeno del alba, hiperglucemias postprandiales, así como para monitorizar cambios en el tratamiento (como el paso de múltiples dosis de insulina (MDI) a infusión subcutánea de insulina (ISCI)).

Supone una alternativa para pacientes no candidatos a MCG-TR. Estudios recientes³ confirman estas indicaciones además de ser capaces de mostrar patrones de variación de la glucemia no valorables por medición de glucemia capilar incluso en niños menores de 7 años.

2. MCG en tiempo real

Permiten la visualización directa de la medición de glucosa en la pantalla del receptor además del análisis posterior a la descarga, por lo que está pensado para su utilización por parte del paciente, que interactúa con la información que muestra la pantalla.

Pueden estar asociados, o no, con un sistema de infusión continua de insulina (sistemas integrados), existiendo en la actualidad únicamente el sistema Paradigm® RT (Medtronic).

El 80% de usuarios de MCG-RT son portadores de bomba⁴.

La EMA ha aprobado estos sistemas para cualquier edad, mientras que la FDA lo limita a edades superiores a 7 años.

Recientemente se ha publicado un metanálisis⁵ que analiza los estudios aleatorizados que comparan MCG-TR frente a AMG (auto monitorización de glucosa) incluyendo pacientes en MDI e ISCI. Los resultados muestran que la MCG se asocia con una disminución significativa de HbA1c (0,3%), siendo esta reducción mayor en los pacientes con niveles previos más elevados y en los que usan el sensor durante más tiempo. De especial interés es el dato de que esta mejora se asocia a una disminución del 23% de tiempo pasado en hipoglucemia, aunque no hay diferencia en el número de hipoglucemias graves.

En el análisis de los factores determinantes de respuesta se encuentra un mayor tiempo de uso del sensor, un nivel de HbA1c basal más alto y una mayor edad de los pacientes.

La mayor parte de los estudios incluyen pacientes con DM 1 pediátricos y adultos, realizándose en algunos de ellos subanálisis de los pacientes en edad infantil y adolescentes⁶⁻⁸.

Otros están realizados exclusivamente en pacientes pediátricos⁹⁻¹¹. Los estudios demuestran un descenso de 0,3 a 0,7 % de los niveles de HbA1c. Recientemente se han comunicado beneficios similares sobre el control glucémico en pacientes con ISCI o MDI¹².

Uno de los estudios aleatorizados que mayor relevancia clínica ha tenido ha sido el realizado por la *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)*¹³. El estudio compara la MCG-TR con AMG en pacientes con HbA1c previa entre 7 y 10% en tratamiento intensivo con MDI o ISCI. Los resultados muestran diferencias según los grupos de edad.

En mayores de 25 años, la utilización del sensor durante un tiempo superior al 60% se acompañó de un descenso de la HbA1c de 0,53%, sin aumento de hipoglucemias, mientras que en los grupos de 14-25 años y de 8-14 años no se observaron diferencias en la respuesta de la HbA1c, coincidiendo con un uso del sensor del 30% y del 50% respectivamente.

A partir de este estudio, y confirmado por los estudios posteriores, se admite que el escaso tiempo de uso del sensor es un factor limitante de eficacia en estos grupos de edad, siendo los adolescentes los menos adheridos a estos sistemas. Dado que la adolescencia constituye el periodo durante el cual se objetiva peor control, la mejora de estos sistemas supone un reto de cara a conseguir una mayor aceptación y continuidad en su uso.

Trabajos que han medido el tiempo de uso real del sensor en pacientes usuarios de bomba muestran períodos de uso en torno a 13 días al mes, teniendo estos pacientes una HbA1c un 0,3% menor que los que utilizan monitorización convencional, presentando además menos hipoglucemias¹⁴.

La MCG-TR también aporta beneficio en pacientes con buen control glucémico. Así, la JDRF muestra cómo la MCG-TR en pacientes con niveles de HbA1c inferiores a 7% se acompaña de disminución del tiempo que los pacientes pasan en hipoglucemia (42 minutos/día)¹⁰. Estos resultados se han confirmado recientemente¹⁵.

Basándose en éste y otros estudios, la *Endocrine Society* establece la indicación de MCG-TR en niños y adolescentes con HbA1c inferior a 7% con objeto de disminuir las hipoglucemias⁽¹⁾. En el mismo sentido, la *European Society for Pediatric Endocrinology* establece sus recomendaciones en un consenso publicado recientemente².

Por otra parte, la ADA también se ha pronunciado a favor de su utilización en la edad pediátrica, aunque admite que el nivel de evidencia en este grupo de edad es menor¹⁶.

Otro problema lo constituye el dato observado de que sólo el 70% de los niños responden a las alarmas durante el sueño.

Un modelo de sistema integrado comercializado por Medtronic (no aprobado todavía por la FDA) es el Paradigm® VEO. La novedad de este sistema es la función de “suspensión automática de la infusión de insulina” cuando el sensor detecta niveles de glucosa inferiores al umbral de hipoglucemia fijado de forma individual para cada paciente. Tras 2 horas de suspensión, si el paciente no responde a las alarmas, se reanuda la infusión. No se produce hiperglucemia ni cetosis tras la suspensión. Se ha demostrado su utilidad en la reducción del número de hipoglucemias graves. Se puede considerar como un primer paso hacia el asa cerrada.

No hay datos suficientes en población pediátrica para establecer *a priori* qué pacientes se beneficiarán más de la MCG-TR.

Se sabe que la frecuencia de medición de glucemia capilar por encima de 6 veces al día es un factor predictivo de éxito¹. La decisión de su utilización, al igual que ocurre con la terapia con ISCI, debe ser tomada de manera conjunta entre el paciente, la familia y el equipo sanitario.

Los sistemas de MCG-TR están potencialmente indicados en “todo paciente diabético, sin límite de edad, en tratamiento intensivo, con especial moti-

vación, con objeto de mejorar el control y disminuir el número y severidad de las hipoglucemias”¹⁷.

El soporte del equipo de educación diabetológica es crucial para el éxito de estos sistemas, siendo fundamental el contacto frecuente con el paciente y/o familias durante los primeros meses. Esto supone lógicamente una sobrecarga asistencial para las Unidades de Diabetes. La formación en estas técnicas del equipo sanitario condiciona en gran parte el éxito terapéutico.

Calidad de vida

La valoración que hacen los pacientes de estos sistemas de ayuda al control es un tema que ha preocupado a los clínicos desde el principio. Los resultados de los estudios de satisfacción muestran en su mayoría que los pacientes están más satisfechos y manifiestan una mejoría en su calidad de vida respecto a la medición convencional de la glucemia.

Lo mismo ocurre en pacientes pediátricos pero en menor grado, y de hecho no se observa una reducción en el miedo del paciente y de sus padres a la hipoglucemia, como se ha descrito en el caso de los adultos¹⁸.

Los inconvenientes de la MCG descritos son: dolor asociado a la inserción, dificultad que supone la escasez de tejido subcutáneo en niños pequeños e irritación local.

Algunos pacientes valoran negativamente el tiempo de retardo o *lag time* entre los cambios de la glucemia capilar e intersticial, y la menor precisión de la medición de la glucosa intersticial sobre todo durante los cambios glucémicos rápidos.

Coste-efectividad

No hay estudios específicos de análisis coste-efectividad en niños y adolescentes. A partir de los datos del JDRF en adultos (los niños se excluyen del análisis por no haberse obtenido mejoría significativa de la HbA1c)¹ y otros estudios posteriores se ha establecido un umbral de coste-efectividad en 100.000\$/QUALY¹⁹. En pacientes con buen control basal el ICER calculado fue de 78.943\$/QUALY y para la cohorte con HbA1c mayor de 7% de 98.679\$/QUALY.

La ausencia de datos más contundentes condiciona la financiación desigual entre Comunidades en España y entre los distintos países. No obstante, es probable que los documentos de posicionamiento de las sociedades científicas nacionales^{17,20} el aumento progresivo de la demanda por parte de pacientes y profesionales y el nivel de evidencia

científica creciente lleve a un cambio en la situación actual de cobertura de estos sistemas en nuestro país.

Otras posibles indicaciones de la MCG-TR

Una posible aplicación es la utilización de la MCG-TR en pacientes hospitalizados, sobre todo en UCI, con objeto de monitorizar las infusiones intravenosas de insulina.

En este sentido hay 9 estudios que han evaluado la precisión de la MCG en la UCI, incluyendo niños y adultos, mostrando un 98% de las mediciones en las zonas A y B de escala de error de Clarke, aportando pocos datos durante la hipoglucemia. Sin embargo, en otros estudios parece que la MCG podría sobreestimar las hipoglucemias, constituyendo en estos casos un método inseguro¹.

La conclusión es que se requieren más estudios en esta dirección antes de que pueda recomendarse como método de control glucémico en los protocolos de infusión de insulina intravenosa.

No se han realizado estudios aleatorizados de MCG durante el embarazo. Aunque la *Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE)* incluye el periodo preconcepcional y la gestación en sus recomendaciones de utilización, no es una indicación reconocida²¹.

En diabetes *mellitus* tipo 2, una reciente revisión del tema concluye su utilidad, demostrando una reducción significativa de los niveles de HbA1c, una modificación de hábitos e identificación de excursiones hiperglucémicas así como hipoglucemias asintomáticas⁽²²⁾. A pesar de ello, ninguna guía de práctica clínica establece esta indicación en sus recomendaciones de uso.

PARTICULARIDADES DE LA MCG-RT EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DM1

La optimización del control glucémico en la edad pediátrica representa un reto para los profesionales que tratan a estos pacientes.

Los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1) suelen presentar controles glucémicos irregulares inherentes a su etapa de desarrollo y actividad, no existiendo en muchas ocasiones patrones de glucemia similares de un día a otro, incluso en aquellos que utilizan infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).

La variabilidad del control glucémico conlleva, además, un riesgo aumentado de hipoglucemias. Los niños en etapa escolar y los adolescentes, así como en general todas las familias y cuidadores, tienden

a evitar mantener controles glucémicos demasiado estrictos por miedo a la hipoglucemia, lo que conlleva a mantener unos niveles de HbA_{1c} superiores a los deseables.

El miedo a la hipoglucemia es, sin duda, una de las principales barreras para mantener un buen control metabólico, por lo que se deben establecer "objetivos glucémicos realistas" adaptados a cada grupo de edad que permitan mantener un buen nivel de HbA_{1c} sin aumentar el riesgo de hipoglucemia al paciente.

La optimización del control de la DM1 depende, en gran parte, de la motivación y formación recibida por el paciente y familia para utilizar la información que ofrece el sistema, y del uso continuado del mismo tal como se ha comentado anteriormente, de lo contrario la rentabilidad puede ser escasa.

El análisis retrospectivo de los datos obtenidos durante los días previos a la consulta permite realizar correcciones de la pauta según las tendencias analizadas para cada segmento horario y para cada comida. Es importante seguir siempre una sistemática en el momento de efectuar el análisis priorizando aquellas situaciones que consideremos más urgentes, como las hipoglucemias repetidas.

Las principales ventajas e inconvenientes referidos por los pacientes y familia con el uso de la MCG en tiempo real se resumen en la Tabla 1²³.

1. Educación diabetológica relacionada con el uso de la MCG-TR

La utilización de la MCG-TR en niños y adolescentes puede ser *continua o intermitente*, pero en cualquiera de las situaciones la seguridad y efectividad de su utilización necesita de la comprensión y aplicación de los parámetros que utiliza este sistema. Es importante que la formación y programación de las opciones que ofrece la MCG-TR se realicen de forma progresiva e individualizada.

En la edad pediátrica el programa de educación para el uso de la MCG-TR se debe realizar a las personas adultas que cuidan al niño (padres, abuelos,...), y a partir de los 6-7 años al propio niño/a dentro de las capacidades propias de la edad.

Así pues, queda claro que tanto la programación de las alarmas como los algoritmos de actuación deben ser claros y fáciles de seguir, ya que en niños pequeños pueden implicar a varias personas (padres, profesores, abuelos, canguros...).

Los algoritmos para el ajuste de las dosis pueden ser de gran ayuda principalmente en las fases iniciales.

Tabla 1. Principales ventajas e inconvenientes de la MCG-TR en niños y adolescentes con DM1.

Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Prevención de los episodios de hipoglucemia y disminución de la ansiedad asociada con los mismos</i> • <i>Facilita un mejor conocimiento del perfil glucémico del paciente</i> • <i>Posibilita la optimización del tratamiento en relación con el control glucémico, los diferentes tipos de comidas y con el ejercicio físico</i> • <i>Mejoría de la calidad de vida (paciente y familiares)</i>
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Irritación de la piel y molestias de las zonas de inserción del sensor</i> • <i>El tamaño y volumen sensor y transmisor puede condicionar la frecuencia de utilización de la MCG-TR principalmente en niños pequeños o con menor panículo adiposo</i> • <i>Incomodidad originada por la frecuencia de las alarmas relacionadas con las oscilaciones glucémicas frecuentes en estos grupos de edad.</i>

Aspectos importantes de la formación para el uso de la MCG-TR

1. Calibración del sistema: para mejorar su precisión, el sensor debe ser calibrado entre 3-4 veces/día en periodos de tiempo en el que los niveles de glucosa sean “relativamente estables”.

A nivel práctico esto significa que la calibración debe realizarse al levantarse, en periodos preprandiales o ≥ 2 -3 horas post-bolus.

También se debe insistir en que las glucemias determinadas durante y después del ejercicio físico no deben ser utilizadas para calibrar.

2. Interpretación y utilización de los datos del sistema para ajustar el tratamiento.

3. Programación individualizada de las alarmas.

4. El profesional sanitario que imparte la formación deberá insistir en el **riesgo potencial de hipoglucemias** tardías relacionadas con la administración excesiva de bolus correctores posprandiales muy frecuente, aunque no exclusivo, de los adolescentes. Con el fin de asegurar el mayor provecho de la MCG-RT es importante que las familias y/o pacientes adolescentes puedan mantener un contacto frecuente con el equipo diabetológico, principalmente durante las primeras semanas.

2. Zonas de inserción del sensor y colocación del transmisor

El tamaño de los sistemas de MCG puede condicionar su uso en pediatría. El escaso tejido subcutáneo en pacientes delgados y niños pequeños, puede llegar a ser una limitación al no disponer de zonas apropiadas para su colocación.

Al igual que en la población adulta la zona de inserción del sensor es el tejido subcutáneo del ab-

domen, nalga, cara anterior del muslo y brazos. En niños pequeños o en los que son muy delgados, la inserción en el abdomen es incómoda y no asegura un buen funcionamiento del sistema dada la escasez de tejido adiposo.

A pesar de la mayor duración actual de los sensores que permite el cambio cada 5-7 días, a veces se ha de adelantar dependiendo de la sensibilidad de la piel.

Además de los problemas de irritación de la piel en contacto con el transmisor, también son frecuentes las lesiones secundarias a la fricción de la zona por problemas de adherencia. Para tratar de evitar estos problemas existen en el mercado apósitos, estériles, muy finos y transparentes que confieren protección a la zona de piel en contacto con el transmisor y mejoran la adherencia del mismo (Tegaderm 3M (Nexcare®), Skin-Prep (Smith-Nephew®) y con Skin Tac adhesivos (Torbot®).

3. Objetivos glucémicos

Los objetivos glucémicos utilizados para programar los diferentes parámetros de la MCG-TR se deben individualizar en función de la edad del paciente y de los datos ya conocidos de su control glucémico. Es importante tener en cuenta la edad del paciente, horarios y tipo de comidas, datos de su actividad física, y si existen antecedentes de hipoglucemias frecuentes y el horario de las mismas.

Además de las indicaciones que podamos hacer basadas en el control de cada paciente en particular, la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* y la *American Diabetes Association (ADA)* hacen recomendaciones sobre los objetivos glucémicos para cada grupo de edad.

Unificando estas recomendaciones se proponen los siguientes objetivos glucémicos según grupos de edad (Tabla 2).

Tabla 2. Objetivos glucémicos en la edad pediátrica en función de la edad del paciente.

Edad (años)	Glucemia en ayunas (mg / dL)	Glucemia pre-prandial (mg / dL)	Glucemia post-prandial (mg / dL)	Al acostarse (mg /dL)	Control nocturno (mg /dL)
0-5	90-180	90-180	110-180	120-180	>120
6-12	80-160	80-160	90-180	100-180	> 90
13-18	80-130	80-130	90-160	100-160	> 90

4. Ajuste de la pauta de tratamiento

- **Dosis basal:** el ajuste en diferentes tramos horarios puede ser difícil de conseguir, ya que fuera del horario nocturno, el cálculo de la dosis basal implica que el paciente sea sometido a periodos de ayuno “omitiendo” alguna de las ingestas en diferentes días. Además, puede ser conveniente programar “diferentes patrones basales” para los días de escuela y el fin de semana o para los días de mayor actividad física programada.
- **Bolus:** la MCG-TR facilita el ajuste del ratio insulina/carbohidratos para el cálculo de los bolus de las diferentes comidas. En los niños y adolescentes los ratios utilizados para las diferentes ingestas del día acostumbran a ser muy variables. Los picos posprandiales pueden indicar tener que aumentar el ratio para aquella ingesta o adelantar la administración del bolus.
- Es necesario el uso de **algoritmos de actuación** para realizar los ajustes necesarios de la pauta de insulina basal y de los bolus. Un factor importante a considerar es la edad, ya que condicionará el perfil glucémico y probablemente las tendencias de variación de la glucemia, que pueden ser fisiológicas en estas edades. Por ejemplo, durante las últimas horas de la madrugada, existe una tendencia a la hipoglucemia en los niños pequeños (fenómeno antialba), sin embargo se tiende, en edades posteriores, a la hiperglucemia (fenómeno del alba).
- **Recomendaciones para el ajuste de la insulina basal en base a los objetivos glucémicos.**

a) Periodo nocturno

- Por debajo del objetivo: disminuir la línea basal (LB): 0,025- 0,1 UI/hora al menos 2 horas antes del valor a corregir.
- Por encima del objetivo: aumentar la LB 0,025 -0,1 UI/hora al menos 2 horas antes del valor a corregir.

b) Periodo preprandial

- Por debajo del objetivo: disminuir la LB 0,025- 0,1UI/hora al menos 2 horas antes del valor a corregir.

- Por encima del objetivo: aumentar la LB 0,025- 0,1UI/hora al menos 2 horas antes del valor a corregir.

• Recomendaciones para el ajuste de los bolus

c) Periodo posprandial

El ajuste del ratio insulina/carbohidratos se hará teniendo en cuenta el objetivo glucémico posprandial en función de la edad, el horario de la ingesta y la composición de la misma (tipo de carbohidrato, contenido proteico y de grasas). Conviene comprobar el valor a corregir más de un día.

d) *Ajuste de los “programas de ayuda al cálculo de bolus” con los resultados de MCG-TR:* la función de la ayuda al cálculo de bolus disponible en la mayoría de bombas de insulina formen parte o no de unos sistemas integrados, es muy útil en la edad pediátrica. La utilización de ratios de insulina/carbohidratos, objetivos glucémicos y factores de sensibilidad diferentes, según las diferentes edades y franjas horarias, hace de esta prestación una herramienta “facilitadora” del cálculo de la dosis de insulina, tanto para las diferentes comidas como para las correcciones de las hiperglucemias. Además, el dato de la insulina activa restante es importante para evitar la sobredosificación de los bolus correctores.

- El ajuste de los diferentes *ratios insulina/ carbohidratos* para cada comida se realizará en base al control posprandial de la misma incrementando o disminuyendo en 0,1 ó 0,2 las UI/ración de carbohidratos según el control obtenido.
- El ajuste del *factor de sensibilidad* se realizará en función de la capacidad de corrección según los objetivos glucémicos deseables para cada paciente en un periodo del día determinado.

5. Hipoglucemia en la edad pediátrica y MCG-TR

El miedo a la hipoglucemia grave es el principal factor limitante para alcanzar un buen control metabólico en niños y adolescentes. El *lag time* o tiempo de retardo entre el nivel de glucosa capilar e intersticial puede tener implicaciones importantes en la

detección y tratamiento de la hipoglucemia. A nivel de detección, los padres y pacientes han de conocer que el nivel de glucosa intersticial disminuye después que la glucemia capilar. Por lo que si existe clínica sospechosa de hipoglucemia se aconseja hacer el control de glucemia capilar.

En relación al tratamiento de la hipoglucemia, si el niño, adolescente o la familia utilizan el sensor para valorar la respuesta al mismo, esto puede llevar a “sobre tratarla” ya que, de la misma manera que pasa con el descenso de los niveles de la glucosa, durante la recuperación de la hipoglucemia el incremento de la glucosa intersticial es habitualmente posterior al ascenso de la glucemia capilar, de manera que cuando la glucosa en sangre está recuperada la del sensor puede todavía estar baja. A nivel práctico se debe formar al paciente para que se controle la glucosa capilar para saber si se ha recuperado de una hipoglucemia. Sobre todo es importante diseñar una programación de alarmas que prevengan las hipoglucemias pero sin aumentar los falsos positivos.

6. Ejercicio físico y MCG-RT en niños y adolescentes

La actividad física está integrada en la vida de muchos niños y adolescentes. El efecto del ejercicio sobre el nivel de glucosa depende del tipo de ejercicio y de la intensidad del mismo.

El efecto del ejercicio sobre las oscilaciones de la glucosa y sobre el aumento de la sensibilidad a la insulina durante períodos prolongados de tiempo son consideraciones importantes sobre las que el paciente y familia deben estar bien instruidos para sacar el máximo provecho de la MCG-TR.

Los niños mayores y los adolescentes acostumbran a tener horarios programados para la práctica del deporte, pero no acostumbran realizarlo cada día. Esto hace que haya días en los que existe una mayor tendencia a presentar hipoglucemias. Sin embargo, en los días en que no ha habido ejercicio, el perfil glucémico será más estable.

La utilización de la MCG-TR así como el análisis retrospectivo de los datos, ofrece mucha más información que la que se tiene con los controles de glucemia capilar, y ayuda al niño y familia a identificar las tendencias de los niveles de glucosa y las necesidades de insulina en relación con los diferentes tipos de ejercicio.

7. Programación y utilización de las alarmas de la MCG-TR en Pediatría

Es importante realizar un ajuste correcto de las diferentes alarmas de que dispone la MCG-TR para que el sistema repercuta de forma positiva en el control glucémico.

Los ajustes de los diferentes tipos de alarmas se deben realizar de forma gradual e individualizada para cada paciente.

La MCG-TR confiere al paciente la posibilidad de responder inmediatamente a las alarmas de tendencia de hipo e hiperglucemia, y evitar así una descompensación metabólica.

Las primeras alarmas que programaremos deben ser las de *límites de hiper e hipoglucemia*, y la de *suspensión de infusión de insulina* en los pacientes que dispongan del sistema Paradigm®TR, para pasar más adelante a las de *predicción de límite de glucosa* y finalmente a la de *velocidad de cambio*.

La programación de *las alarmas de predicción de límite de glucosa*, que es el tiempo en el que queremos que el sistema nos avise antes de alcanzar un nivel de hipo o hiperglucemia se programará una vez que las alarmas de objetivos estén bien definidas. En general el tiempo marcado acostumbra a ser de 15 minutos, esto es especialmente importante en las predicciones de hipoglucemia.

Las *alarmas de velocidad de cambio* se programarán en función de cómo veamos que el paciente o familia responde al resto de las alarmas programadas. En general una velocidad entre 3-4 mg /dL/min puede ser adecuada en niños y adolescentes ya que supone una sensibilidad no muy alta como para que se generen alarmas frecuentes, pero adecuada para la edad pediátrica.

Las *flechas de tendencia* tienen el mismo significado en niños y adultos. Dan información retrospectiva sobre los cambios que ha presentado la glucosa intersticial en los 20 minutos previos.

Un mismo valor de glucosa del sensor puede tener diferente significado si va acompañado de flechas de tendencia o no. Cuando en el monitor aparece una flecha la sugerencia es incrementar/diminuir hasta un 10% la dosis de insulina calculada para el bolus tanto para la comida como para la corrección de una hiperglucemia, y en el caso de dos flechas, la modificación puede ser de hasta un 20%.

Tanto las alarmas de predicción como las de nivel de hipoglucemia contribuyen a la prevención de las mismas en un número elevado de casos, ya que tal como se ha comentado anteriormente hasta un 75% de las hipoglucemias ocurren durante el sueño.

Las alarmas del *nivel de hipoglucemia* deben ofrecer seguridad tanto al niño como a su familia disminuyendo la ansiedad que genera el miedo a las mismas. Si el nivel de alarma establecido es de 70

mg/dL, la sensibilidad para la detección de hipoglucemias será más baja que si el nivel de alarma se programa a un valor más alto 80-85 mg /dL, aunque el número de falsas alarmas será más elevado cuanto más alto sea el límite marcado.

La programación del *nivel de hiperglucemia* dependerá también del perfil glucémico inicial del niño o adolescente. Si el paciente presenta con frecuencia valores de glucemia elevados (> 200 mg /dL) el nivel de alarma inicial deberemos programarlo a un valor más alto (> 280 mg /dL) con el fin de evitar un exceso de alarmas durante los primeros días hasta que mejore el control.

La MCG-RT permite ajustar mejor los bolus correctores evitando así la sobredosificación de insulina e hipoglucemias tardías.

Antes de administrar dosis adicionales de insulina el paciente o familia deben tener en cuenta:

1. La cantidad de insulina residual o activa del bolus de comida previo.
2. Dirección de las flechas de tendencia y la velocidad de cambio.
3. Composición de la dieta (tipo de hidratos de carbono, grasas y proteínas).

La alarma de *interrupción de la infusión de insulina* por hipoglucemia es sin duda una de las mejores prestaciones del sistema Paradigm® VEO y tal como se ha comentado previamente está destinada a evitar la aparición de hipoglucemias graves, muchas de las cuales se sabe que son, por duración prolongada, de una hipoglucemia nocturna en la que no ha habido ninguna respuesta para solucionarla, incluso en pacientes monitorizados.

La suspensión de insulina se realizará por un periodo de 2 horas si no hay respuesta previa para solucionarla. El límite establecido para esta alarma debe ser a un nivel inferior al de alarma de límite bajo. Por ejemplo si la alarma de hipoglucemia la tenemos en 80 mg/dL, la de suspensión podemos fijarla en 60 mg/dL.

En resumen el ajuste de la pauta de tratamiento a través de la MCG-TR se realizará interactuando con *las alarmas preestablecidas, interpretando las flechas de tendencia del sistema* y valorando de forma retrospectiva los datos del monitor tras la descarga de los mismos en el ordenador personal o de la consulta.

Por último es importante valorar cual es el *impacto psicológico* que la MCG en tiempo real tiene sobre el paciente y su entorno. En determinadas familias el acceso constante a una información sobre la que interactuar acaba representando una sobrecarga y

no es vivido como algo beneficioso. Faltan estudios que valoren hasta qué punto los aspectos psicológicos determinan la duración y el impacto de la MCG en tiempo real en la edad pediátrica²⁴.

Bibliografía

1. Klonoff DC, Buckingham B, Jens S, et al. Continuous glucose monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2968-2979.
2. Phillip M, Danne Th, Shalitin Sh, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2012 doi: 10.1111.1399-5448.
3. Gandrud LM, Xing D, Kallman G, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: An effective means to discover hypo and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:307-318.
4. Hirsch IB. Low glucose suspend: Ready for prime time?. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14:201-202.
5. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805. doi: 10.1136/bmj.d3805.
6. Deiss D, Bolinder J, Riviline JP et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2732.
7. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:377-383.
8. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al. Effectiveness of Sensor-augmented Insulin Pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; doi10.156/NEJMoa1002853.
9. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B et al. Sensor-augmented pump therapy from diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Pediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53:2487-2495.

10. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378-1383.
11. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV *et al.* Diabetes Research in Children Network (Direct-Net) Study Group. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151:388-393, 393.e1-e2.
12. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR *et al.* Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care* 2011; 34:574-579.
13. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1464-1476.
14. Scaramuzza AE, Iafusco D, Rabbone I *et al.* Use of integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system in children and adolescents with type 1 diabetes: a 3-year follow-up study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13:99-103.
15. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P and Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795-800.
16. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:Suppl 1:S11.
17. Torres M, Barrio R, García B *et al.* Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75:134. e1-134.e6.
18. Rubin RR, Peyrot M. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-augmented pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14:143-151.
19. Ruiz de Adana MS, Domínguez-López ME, Machado A, Colomo N, Anarte MT, C-Soriguer F. La monitorización continua de glucosa en tiempo real y los servicios nacionales de salud. ¿Hay suficiente evidencia científica para justificar su financiación pública? *Av Diabetol* 2011; 27:204-214.
20. Ruiz-de-Adana M, Rigla M. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Av Diabetol* 2009; 25:96-98.
21. Blevins TC, Bode BW, Garg SK, *et al.* Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. *Endocrine Practice* 2010; 16:730-745.
22. Meade LT. The use of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14:190-195.
23. Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, Racine MS, Postellon DC, Wood MA. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 1-5.
24. Wilson D. Impact of real-time continuous glucose monitoring on children and their families. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 142-145.

COMUNICACIONES ORALES

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

PREMIO FSEEP A LA MEJOR COMUNICACIÓN (INVESTIGACIÓN CLÍNICA).

O1/d2-001

BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rhGH DE PACIENTES CON HIPOCRECIMIENTO POSTNATAL ASOCIADO A MUTACIÓN EN HETEROGENIOSIS DE IGFALS.

E. Gallego Gómez¹, J. Sánchez Del Pozo¹, J. Cruz Rojo¹, A. Gómez Núñez², R. Gracia Bouthelier³, A. Campos Barros⁴.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁽²⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz. Madrid

⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hosp. Univ. La Paz. Madrid

⁽⁴⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz; Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.

Introducción:

Estudios recientes han revelado que mutaciones de IGFALS (16p13.3) representan el defecto molecular más frecuente en pacientes con déficit primario de IGF-I, sugiriendo asimismo, que la haploinsuficiencia de ALS puede representar un factor etiológico en el hipocrecimiento postnatal asociado a déficit moderado de IGF-I.

Objetivo:

Investigar si los pacientes con mutaciones en heterocigosis de IGFALS pueden beneficiarse del tratamiento con rhGH.

Sujetos de estudio:

Se presenta el caso de 3 hermanos (2M+1V), que presentan la mutación p.R493H de IGFALS en hete-

rocigosis, con déficit del crecimiento postnatal asociado a niveles disminuidos de IGF-I cuyos datos clínicos se resumen en la tabla adjunta.

Conclusiones:

El tratamiento con rhGH aumenta los niveles circulantes de IGF-I y ALS e incrementa la velocidad de crecimiento en los pacientes estudiados que presentan la mutación p.R493H de IGFALS. Estos datos iniciales sugieren que el tratamiento con rhGH puede compensar la haploinsuficiencia de ALS en pacientes con mutaciones de IGFALS en heterocigosis e hipocrecimiento postnatal.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Sexo	M	V	M
Edad gestacional	37 sem	40 sem	37 sem
PRN (g) (DE)	1680 (-2,78)	3000 (-0,95)	1900 (-2,28)
Talla nac. (cm) (DE)	41 (-3,98)	48 (-1,47)	43 (-2,92)
Edad (a) y talla (DE) 1 ^a consulta	3,8 -3,15	7,2 -3,17	1,3 -3,23
trat. con rhGH (*)	desde 8a	desde 10a 5m	desde 4a
Edad cron. (últ. rev.)	13a 10m	11a 3m	8a 1m
Edad ósea	14a	10a	7a
Talla (cm) (DE) (últ. rev.)	149,9 (-1,55)	128,3 (-2,73)	123,5 (-1,0)
IGF-I (ng/ml) (DE) (pre-tratamiento.)	56,7 (+1,97)	57,1 (-2,51)	38,7 (-2,90)
IGF-I (ng/ml) (DE) (en tratamiento.)	610 (+0,88)	190 (-0,77)	209 (+0,74)
ALS (mU/ml) (pretrat.) (% controles)	ND	1140 (59%)	ND
ALS (mU/ml) (en tratamiento) (% controles)	2219 (120%)	1534 (79,4%)	1833 (99%)
Vel. crec. (en trat.) (cm/año)	5,21	8,17	7,36
Mutación IGFALS	p.R493H	p.R493H	p.R493H
Pico secreción GH (ng/ml)	5,7 / 7,1	17,8 / 9,65	ND
Test gener. IGF-I (***) (ng/ml) (DE)	ND	basal: 57,1 (2,5) post: 109 (-1,0)	ND

(*): 0,03 mg/kg/d; (**): 0,03 mg/kg/d rhGH x 5 días, realizado antes del tratamiento.

Crecimiento

O1/d2-002

LA DESNUTRICIÓN IN UTERO PROGRAMA LA EXPRESIÓN DE GENES LIPOGÉNICOS EN LA SEGUNDA GENERACIÓN FILIAL: PAPEL POTENCIAL DE LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS.

D. Martínez Pérez⁽¹⁾, S. Ribo Gene⁽¹⁾, C. Daviaud⁽²⁾, V. W. Bloks⁽³⁾, T. Pentinat Pelegrin⁽¹⁾, J. Cebria Romeo⁽¹⁾, R. Diaz Naderi⁽⁴⁾, T. Plosch⁽³⁾, J. Tost⁽²⁾, M. Ramon Krauel⁽⁴⁾, J. C. Jimenez-Chillaron⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Centre National de Génotypage, Evry, France; ⁽³⁾ Department of Pediatrics, University.

Introducción:

El retraso del crecimiento intrauterino (CIR)-bajo peso al nacer aumenta el riesgo de padecer diabetes de tipo 2 varias décadas más tarde. Además, existen evidencias que demuestran que la programación fetal de la diabetes tiene un efecto transgeneracional y puede manifestarse incluso en la siguiente generación filial, F2.

Previamente, hemos desarrollado un modelo murino de retraso del crecimiento intrauterino mediante desnutrición de la hembra gestante. Los ratones expuestos a desnutrición *in utero* (CIR-F1) y desarrollan intolerancia a la glucosa y alteraciones del metabolismo lipídico hepático cuando alcanzan la edad adulta. Posteriormente, demostramos que la intolerancia a la glucosa se hereda en la siguiente generación filial, F2, a través de la línea paterna, potencialmente mediante mecanismos epigenéticos.

Material y métodos/Objetivos:

Nuestro objetivo es explorar si la desnutrición *in utero* en la primera generación filial programa, permanentemente, la expresión de genes lipogénicos en la segunda generación filial (CIR-F2), mediante mecanismos epigenéticos.

Para ello, analizamos la expresión (PCR cuantitativa a tiempo real) y la metilación del DNA de la región promotora (Piro-Secuenciación) de genes que regulan la lipogénesis hepática.

Resultados:

Demostramos que la expresión de genes lipogénicos (*Fasn*, *Acc1*, *Acc2* y *Scd1*) disminuyó de manera significativa en hígados de ratones adultos CIR-F2 (Tabla 1). Esta reducción se explica, en parte, por un descenso, también significativo, de los factores de transcripción *Srebf1* y *Lxra* (Tabla 1). Este efecto es específico, pues la expresión de genes que regulan la oxidación de ácidos grasos no cambió (*Cpt1a*, *Cpt1c*, *Cpt2*).

Aquí hipotetizamos que la expresión *Srebf1-Lxra* en ratones CIR-F2 está regulada, en parte, por modificaciones del patrón de metilación de DNA. La metilación de los promotores de *Fasn* y *Srebf1* es normal en ratones CIR-F2 (Tabla 2). Sin embargo, la metilación del promotor de *Lxra* está significativamente alterada. Notablemente, esta marca epigenética está presente en las muestras de esperma de sus progenitores, CIR-F1.

Conclusión:

Este estudio apoya la hipótesis de que la nutrición

prenatal puede inducir cambios epigenéticos en las células de la línea germinal masculina, que se pueden heredar en la siguiente generación y explicar, en parte, los efectos transgeneracionales inducidos por factores ambientales.

Expresión génica, hígado	Expresión génica, hígado
Control	CIR-F2
Fasn	1 +/- 0.20
Acc1	1 +/- 0.19
Acc2	1 +/- 0.20
Scd1	1 +/- 0.11
Srebf1	1 +/- 0.25
Lxra	1 +/- 0.07
	0.4 +/- 0.12*
	0.6 +/- 0.10*
	0.6 +/- 0.11
	0.4 +/- 0.08*
	0.3 +/- 0.04*
	0.7 +/- 0.05*

Tabla 1. Expresión génica. *P<0.05.

Metilación del DNA (%) Hígado	Metilación del DNA (%) Hígado	Metilación del DNA (%) Esperma	Metilación del DNA (%) Esperma
Control	CIR-F2	Control	CIR-F1
Fasn	3.2 +/- 0.30	3.0 +/- 0.13	n.d.
Srebf1	5.6 +/- 0.30	5.4 +/- 0.35	n.d.
Lxra	9.1 +/- 0.47	7.2 +/- 0.29*	6.1 +/- 0.54
			4.8 +/- 0.27*

Tabla 2. Metilación de DNA. *P< 0.05. n.d. No determinado.

O1/d2-003

SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN UNA POBLACIÓN NACIDA PEQUEÑA PARA LA EDAD GESTACIONAL: INFLUENCIA DEL CRECIMIENTO ESPONTÁNEO Y DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO.

A. De Arriba Muñoz ⁽¹⁾, M. Domínguez Cajal ⁽¹⁾, J.I. Labarta Alzpún ⁽²⁾, J.I. Perales Martínez ⁽¹⁾. E. Mayo-Dehesa ⁽²⁾, Á. Ferrández Longás ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital de Barbastro, Pediatría, ⁽²⁾ Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Unidad Endocrinología Pediátrica, ⁽³⁾ Fundación Andrea Prader, Zaragoza.

Introducción:

La incidencia de recién nacidos PEG ha aumentado en los últimos años. Nacer PEG se asocia con síndrome metabólico (SM) y enfermedad cardiovascular de adulto.

Objetivo:

Evaluando la presencia de factores predictivos de SM y enfermedad cardiovascular en una población nacida PEG y su relación con el crecimiento espontáneo y el tratamiento con rhGH.

Material y métodos:

Estudio transversal en 269 pacientes: 181 niños PEG (95PEG con rhGH y 86PEG con *catch-up* espontáneo) y una población control (n=88) nacidos adecuados a la edad gestacional. Se clasifican en prepuberales y puberales según estadios de Tanner. Parámetros analizados: auxología perinatal y en la exploración, TA, ecografía carotídea (índice íntima-

media) y marcadores analíticos de SM (metabolismo lipídico e hidrocarbonado). En grupo PEG con rhGH estudio longitudinal del metabolismo hidrocarbonado ($n=89$). Estudio estadístico mediante SPSS v15.0. Significación $p<0.05$.

Resultados:

(Tablas 1 y 2): En grupo prepupal, los PEG con *catch-up* espontáneo presentan valores de TA sistólica, TA diastólica, índice íntima-media carotídeo, insulina, insulina/glucosa e índice HOMA superiores de forma estadísticamente significativa respecto a los PEG con rhGH y al grupo control. En grupo puberal resultados similares (salvo para TA diastólica), añadiéndose un SDS peso y SDS IMC significativamente superior en los PEG con *catch-up* espontáneo respecto a los PEG con rhGH y al grupo control (Tabla 1). El índice íntima-media carotídeo se correlaciona de forma negativa con peso y longitud al nacimiento y positiva con edad, peso, IMC, TA sistólica, TA diastólica, triglicéridos, LDL-colesterol, insulina e índice HOMA. No se han encontrado alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en estudio longitudinal analítico (Tabla 2).

Conclusiones:

- Los niños PEG con *catch-up* espontáneo muestran menor sensibilidad a la insulina, determinada por relación insulina/glucosa e índice HOMA, que la población PEG tratada con rhGH.
- Los niños PEG con *catch-up* espontáneo muestran ya desde la infancia signos ecográficos de disfunción endotelial, indicativos de mayor riesgo cardiovascular, que persiste en la pubertad.
- Los niños PEG con rhGH no presentan signos ecográficos de disfunción endotelial en relación a la población control.
- En los niños PEG sin *catch-up* espontáneo, el tratamiento con rhGH no produce alteraciones en ninguno de los parámetros estudiados evaluadores de SM.

Tabla I. Datos de exploración física, TA sistólica, TA diastólica, índice íntima-media carotídea y metabolismo hidrocarbonado.

EDAD	GRUPO	PREPUPERAL			PUPERAL		
		N	MEDIA	P	N	MEDIA	P
SDS PESO	PEG CON rhGH	54	7.52±2.01		41	13.02±1.44	
	PEG CON CATCH-UP	55	5.75±1.95	***	31	13.03±1.49	n.s.
	CONTROLES	58	5.57±2.01		30	12.87±1.43	
SDS IMC	PEG CON rhGH	54	-1.46±0.39		41	-0.95±0.83	
	PEG CON CATCH-UP	55	-0.9±1.05		31	0.6±1.44	***
	CONTROLES	58	-0.13±0.94	n.s.	30	-0.33±0.82	
TA SIST	PEG CON rhGH	54	93.5±9.04		41	-0.50±0.87	
	PEG CON CATCH-UP	55	-0.51±1.03		31	0.78±1.41	***
	CONTROLES	58	-0.31±0.93	n.s.	30	-0.25±0.86	
TA DIAST	PEG CON rhGH	54	54.5±7.21		41	106.4±10.98	
	PEG CON CATCH-UP	55	59.7±8.69	***	31	112.5±9.24	***
	CONTROLES	58	57.6±6.31		30	101.4±12.07	
INDICE INTIMA-MEDIA	PEG CON rhGH	54	0.34±0.05		41	61.8±7.06	
	PEG CON CATCH-UP	55	0.41±0.09	***	31	62.1±8.31	n.s.
	CONTROLES	58	0.32±0.05		30	58.1±9.54	
INSULINA	PEG CON rhGH	54	6.26±4.9	**	41	9.34±5.91	**
	PEG CON CATCH-UP	55	8.56±5.02		31	12.85±5.47	
INSULINA/GLUCOSA	PEG CON rhGH	54	0.07±0.06	**	41	0.10±0.06	*
	PEG CON CATCH-UP	55	0.11±0.06		31	0.15±0.06	
INDICE HOMA	PEG CON rhGH	54	1.3±1.02	*	41	1.99±1.42	*
	PEG CON CATCH-UP	55	1.75±1.07		31	2.71±1.20	

n.s. No significativo. * $p<0.05$. ** $p<0.01$. *** $p<0.001$

Tabla II. Estudio longitudinal analítico del metabolismo hidrocarbonado.

	N	PREPUPERAL		P	PUPERAL		
		MEDIA Sin rhGH	MEDIA (2.34 años rhGH)		N	MEDIA Sin rhGH	MEDIA (4.65 años rhGH)
GLUCOSA	49	80.93±8.44	83.16±9.23	n.s.	40	83.57±8.48	84.45±8.50
INSULINA	49	5.59±6.43	6.22±4.95	n.s.	40	8.74±8.53	9.46±5.94
INSULINA/GLUCOSA	49	0.06±0.07	0.07±0.06	n.s.	40	0.10±0.09	0.11±0.06
HOMA	49	1.14±1.33	1.31±1.04	n.s.	40	1.88±2.00	2.01±1.43

n.s. No significativo.

O1/d2-004

DESARROLLO NEUROCOGNITIVO DE NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) POR CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO (CIR).

B. Puga González ⁽¹⁾, A. Ferrández Longás ⁽¹⁾, A. de Arriba Muñoz ⁽²⁾, A. Romo Montejo ⁽³⁾, J. I. Labarta Aizpun ⁽³⁾, E. Mayayo Dehesa ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Centro Andrea Prader, Zaragoza, ⁽²⁾ Hospital Obispo Polanco, Servicio de Pediatría, Teruel, ⁽³⁾ Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet", Secciones de Endocrinología Pediátrica y Neonatología, Zaragoza.

Introducción:

El CIR supone *per se* un riesgo para el desarrollo neurocognitivo del recién nacido PEG. Un 28% de estos niños presenta un CI de ≤ 2 DS. Para comprobarlo hemos estudiado 233 casos, entre 1 y 18 años de edad, controlados desde el año 2000 hasta hoy día.

Objetivo:

Análisis genético de los elementos reguladores *enhancer* localizados en el flanco 5' de *SHOX* en pacientes con DLW y TBI sin defecto molecular conocido.

Metodología:

Se aplicaron anualmente los tests de Brunet-Lézine (hasta los 2 años); McCarthy (3-6 años); WISC (7 a 15 años) y WAIS (de 16 a 18 años), por la misma psicóloga, comparando los resultados con los de un estudio longitudinal y expresando las diferencias en Desviaciones Estándar (SDS).

Resultados:

Grupo Catch-up +, n 80: de los 9 subgrupos analizados en la 1^a visita el de 2,2+2,2 años ($n=5$) mostró un CI de $0,1\pm 0,8$ DS que pasó a $-1,0\pm 0,5$ DS a los $10,4\pm 2,1$ años. Un subgrupo de 23 pasó de $-0,3\pm 1,1$ DS a los $4,9\pm 3,0$ años a $-0,6\pm 1,1$ DS a los $10,2\pm 2,8$ años. En 15 niños el CI pasó de $-0,1\pm 1,0$ DS a los $4,2\pm 2,8$ años a $-0,4\pm 1,0$ DS a los $10,5\pm 2,7$ años. Todos mostraron un discreto empeoramiento del CI a partir de los 9-10 años.

Grupo Catch-up -, n 153: La Tabla muestra valores que son inferiores a los del grupo Catch-up + a

edades similares, llegando el CI de -0,9 a -2,6 DS posteriormente.

Es remarcable que todos, de ambos grupos, presentan déficit de atención.

Efecto de la GH sobre la evolución del CI (63 GH+, 116 GH-). Comparando el CI en 63 casos *Catch-up* – GH+ con 116 *Catch-up* – GH-, comprobamos que la GH no evita el deterioro del CI tras varios años de observación. Ni la edad de inicio con GH, ni la intensidad del retraso influyen en el deterioro del CI.

Conclusión:

El CIR afecta negativa y progresivamente al CI en casi 1/3 de los nacidos PEG. La administración de GH no evita este progresivo deterioro. La preventión del CIR nos parece la medida más importante para evitar esta situación.

O1/d2-005

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO ENHANCER DEL GEN SHOX MEDIANTE LA CARACTERIZACIÓN DE UNA DELECIÓN FRECUENTE EN PAR1 EN PACIENTES CON DLW Y TBI.

S. Benito Sanz ⁽¹⁾, J.L. Royo ⁽²⁾, E. Barroso ⁽¹⁾, A.C. Barreda Bonis ⁽³⁾, P. Li ⁽⁴⁾, I. González Casado ⁽³⁾, R. Gracia ⁽³⁾, J.R. Lupski ⁽⁴⁾, Á. Campos Barros ⁽¹⁾, J. L. Gómez Skarmeta ⁽²⁾, K. E. Heath ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII, Madrid,

⁽²⁾ CABD, Sevilla, ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁴⁾ Dept. of Molecular & Human, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EE.UU.

Introducción:

El gen *SHOX* está localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) y codifica un factor de transcripción implicado en el crecimiento humano. Se han identificado en sus flancos 3' y 5', un total de seis elementos reguladores de la transcripción de *SHOX*, tipo *enhancer*. Deleciones de *SHOX* o de sus elementos *enhancer*, duplicaciones de *SHOX* o mutaciones puntuales, pequeñas inserciones o delecciones en *SHOX* se han observado en ~60% de los casos con discondrosteosis de Leri-Weill (DLW) y en ~2-5% de los casos con talla baja idiopática (TBI).

Objetivo:

Identificar y caracterizar el defecto molecular de aquellos casos con DLW o TBI sin defecto molecular conocido.

Metodología y pacientes:

La cohorte a estudio está formada por casos nuevos y revaluados, consta de 132 índices con DLW y

576 con TBI, todos ellos sin mutaciones en *SHOX*. Se analizaron alteraciones en PAR1 mediante MLPA. Las alteraciones se caracterizaron mediante un MLPA de diseño propio, array-CGH y secuenciación del punto de ruptura. Posteriormente, se buscaron las regiones evolutivamente conservadas (ECR) en la secuencia delecionada y se analizó su función mediante el ensayo *Chromosome Conformation Capture* (3C) en alas de pollo y ensayo de luciferasa en células osteogénicas humanas (U2OS).

Resultados:

Hemos identificado una delección de pequeño tamaño en el flanco 3' de *SHOX* en un total de 34 índices (22 DLW y 12 TBI). Esta delección es idéntica en todos ellos, presentando los mismos puntos de ruptura y un tamaño exacto de 47543pb. El ensayo 3C nos reveló la interacción física entre uno de los ECRs, ECR1, y el promotor de *SHOX*. Estos resultados se confirmaron mediante el ensayo de luciferasa en células osteogénicas, lo que demuestra que la región ECR1 presenta actividad *enhancer* del gen *SHOX*.

Conclusiones:

1. Se ha observado la primera delección frecuente de PAR1 de 47543pb en pacientes con DLW y TBI. 2. Se ha identificado un nuevo *enhancer* de la transcripción de *SHOX*, localizado en la región delecionada en el flanco 3' de *SHOX*. 3. Nosotros proponemos que la pérdida de dicho *enhancer* podría explicar el mecanismo patogénico de la DLW y TBI en estos pacientes.

O1/d2-006

AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL EN LA DISPLASIA ACROMESOMÉLICA TIPO MAROTEAUX.

L. Castro Feijoo ⁽¹⁾, D. Torrecilla Cillero ⁽²⁾, J. Barreiro Conde ⁽¹⁾, E. Guillén Navarro ⁽³⁾, H. Journel ⁽⁴⁾, E. Waking ⁽⁵⁾, B. Jiménez Mosquera ⁽²⁾, P. Cabanas Rodríguez ⁽¹⁾, C. Heredia Ramírez ⁽¹⁾, R. Leis Trabazo ⁽¹⁾, M. Pombo Arias ⁽¹⁾, L. Loidi Fernández de Troconiz ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia, Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ⁽²⁾ Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, España, ⁽³⁾ Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, ⁽⁴⁾ Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, Francia, ⁽⁵⁾ North West London Hospitals NHS Trust, Harrow, Reino Unido.

La displasia acromesomélica tipo Maroteaux (OMIM 602875) es una enfermedad autosómico recesiva rara (1/1.000.000). Se caracteriza por una extrema talla baja desproporcionada. La alte-

ración en el crecimiento comienza postnatalmente, pudiendo ser ya evidente al año de edad. Esta displasia ósea está causada por mutaciones en el gen del receptor B del péptido natriurético (*NPR2*) **identificado en el año 2004. Hasta la fecha se han descrito un total de 21 mutaciones diferentes encontradas en 21 familias.**

Objetivo:

Confirmación genética del diagnóstico clínico de displasia acromesomélica tipo Maroteaux (DAM) e identificación de las mutaciones causales en el gen *NPR2*.

Pacientes y Métodos:

Se estudiaron 19 individuos pertenecientes a 4 familias no relacionadas entre sí, cinco de ellos con sospecha clínica y radiológica de DAM. Se amplificó por PCR los 19 exones y las regiones intrónicas flanqueantes del gen *NPR2* para su posterior secuenciación.

Resultados:

En todos los casos se confirmó genéticamente la DAM: Se encontraron 5 mutaciones diferentes en el gen *NPR2*, todas ellas descritas por primera vez en este trabajo. Los pacientes de las familias 1, 2 y 4 son homocigotos y el paciente de la familia 3 es heterocigoto compuesto de dos mutaciones (tabla). Se confirmó, a su vez, que los padres de los pacientes eran portadores heterocigotos de las mutaciones y se pudo establecer el estado de portador en algunos de los familiares.

Conclusiones:

- En todos los casos se confirmó el diagnóstico de DAM y ninguna de las mutaciones encontradas en *NPR2* había sido descrita anteriormente.
- La confirmación genética de DAM y la identificación de las mutaciones responsables es imprescindible para dar un adecuado asesoramiento genético y realizar un eventual diagnóstico prenatal.
- Estos resultados amplían de forma notable el espectro de mutaciones en el gen *NPR2* ya que representan cerca del 20% del total conocido.

F	ED	Fenotipo DAM	Mutación cDNA	Mutación proteína
1	34a	+	[c.494del] + [c.494del]	p.Arg165LeufsX80
1	35a	+	[c.494del] + [c.494del]	p.Arg165LeufsX80
2	6a 3m	+	[c.1330del] + [c.1330del]	p.Asp444ThrfsX33
3	1a3m	+	[c.245T>C] + [c.2118C>A]	p.Leu82Pro + p.Asp706Glu
4	18a	+	[c.2548_2551del] + [c.2548_2551del]	p.Glu850LeufsX32

O1/d2-007

PUNTOS DE CORTE DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) PARA LA DELGADEZ, SOBREPESO Y OBESIDAD.

C. Fernández Ramos ⁽¹⁾, I. Rica Etxebarria ⁽³⁾, H. Lorenzo Garrido ⁽²⁾, K. Vrotsou ⁽⁴⁾, U. Aresti Goiriene ⁽⁵⁾, E Sánchez González ⁽²⁾.

⁽²⁾ Servicio Pediatría, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, ⁽³⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya, ⁽⁴⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Basurto y Fundación Faustino Orbeozgo, Bilbao, ⁽⁵⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Cruces y Fundación Faustino Orbeozgo, Bilbao.

Introducción:

No existe unanimidad en los valores del IMC que representan obesidad o delgadez en la infancia. TJ Cole estableció unos estándares infantiles internacionales en base a los valores aceptados para las diferentes categorías en el adulto.

Objetivos:

Establecer el percentil que en nuestra población representa el punto de corte para delgadez grado 1 y 2, sobrepeso y obesidad según los criterios establecidos por TJ Cole.

Comparar los valores del IMC del Estudio Transversal de crecimiento de Bilbao y los publicados por TJ Cole (BMJ 2000 y 2007).

Metodología:

Datos de talla y peso del Estudio Transversal Bilbao 2000-2001(n:6.443 sujetos) para la elaboración de los percentiles de IMC por el método LMS. Obtención de los percentiles y posteriormente de valores de IMC en todas las edades que corresponden a un IMC de 17,18.5, 25 y 30 a los 18 años, comparando estos valores con los publicados por TJ Cole para estos mismos puntos de corte. Software LMSchartmaker Pro versión 2.54.

Resultados:

La tabla contiene los percentiles del Estudio Transversal Bilbao.

Los valores de IMC para obesidad en varones son más elevados desde los 8 años hasta los 17 años en la población de Bilbao. En el caso de las mujeres estos valores son más elevados a lo largo de toda la infancia para sobre peso y para obesidad haciéndose similares a partir de los 12 años. Para delgadez 1 y 2 los valores son superponibles en ambos estudios en los dos sexos

Conclusiones:

Por ser los datos representativos de una población española proponemos sean utilizados como puntos de corte en los estudios epidemiológicos nacionales.

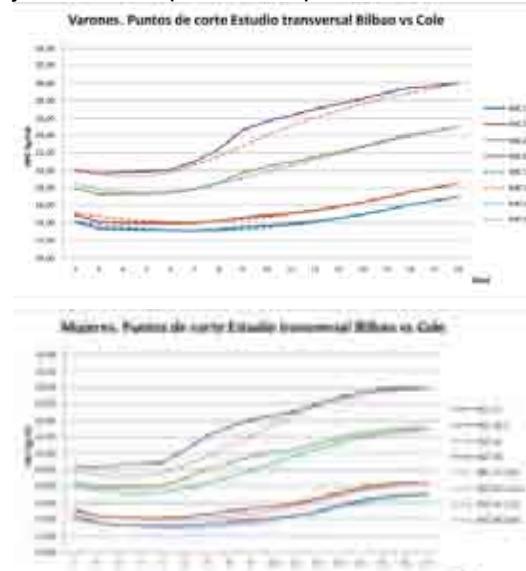
El período de estudio en el caso de Bilbao es más reciente por lo que los valores más elevados

en la época prepuberal pueden ser debidos al adelanto en los parámetros del rebote adiposo.

La tabla contiene los percentiles del Estudio Transversal Bilbao

	Delgadez 2 (IMC 17)	Delgadez 1 (IMC 18.5)	Sobrepeso (IMC 25)	Obesidad (IMC 30)
Varones	P 0,4	P 4	P 79	P 97,5
Mujeres	P 1,6	P 10	P 89	P 99

Representación gráfica de esos percentiles junto con los publicados por TJ Cole.



O1/d2-008

CURVAS DE PERÍMETRO CINTURA DE LA POBLACIÓN INFANTIL. ESTUDIO TRANSVERSAL BILBAO

C. Fernández Ramos ⁽¹⁾, I. Rica Etxebarria ⁽³⁾, H. Lorenzo Garrido ⁽²⁾, K. Vrotsou ⁽⁴⁾, U. Aresti Goirienea ⁽⁵⁾, E. Sánchez González ⁽²⁾

⁽²⁾ Servicio Pediatría, Hospital Universitario Basurto, ⁽³⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Cruces, ⁽⁴⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Basurto y Fundación Faustino Orbegozo, ⁽⁵⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Cruces y Fundación Faustino Orbegozo

Introducción:

La utilidad del perímetro de cintura (PC) como predictor de riesgo metabólico ha sido probada ampliamente en adultos y en niños. Existen pocos trabajos con valores de referencia para este parámetro; la mayoría de ellos son antiguos y corresponden a población no española.

Objetivo:

Elaborar tablas y curvas de perímetro cintura en población general infantil para su empleo en la práctica clínica en la evaluación del estado nutricional. Comparar con los datos de otras poblaciones.

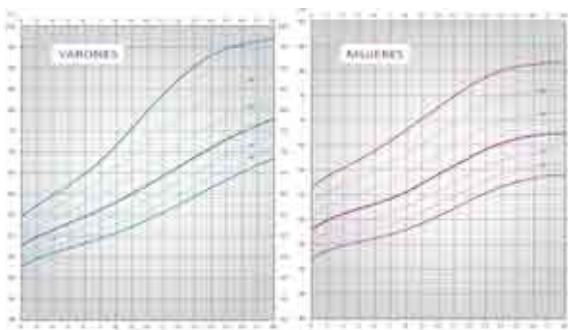
Establecer en una muestra representativa de la población el porcentaje en riesgo para los puntos de corte establecidos en el adulto por la International Diabetes Federation (IDF).

Metodología:

Medida del perímetro de cintura (cinta métrica inextensible en plano horizontal al suelo a nivel del punto medio entre el borde superior cresta iliaca y borde inferior última costilla al final de la espiración no forzada, sujeto en bipedestación sin ropa). Muestra 5.019 sujetos de 2 a 18 años pertenecientes al Estudio Transversal de Bilbao 2000-2001. Aplicación del método LMS para la construcción de las curvas percentiladas. Datos de otras poblaciones: estudio americano (Fdez JR, 1977, 1987), británico (McCarthy, 1988). Software LM Schartmaker Pro versión 2.54.

Resultados:

En las gráficas se representan las curvas percentiladas del perímetro de cintura para varones y mujeres de 2 a 18 años.



Los valores son inferiores a la población americana (nuestro P90 corresponde a su P75), similar a la británica pese a la diferencia generacional.

El 5 % de los varones y mujeres de 18 años de nuestra muestra tienen respectivamente un perímetro cintura > 94 cm o > 80 cm (criterio IDF), no sobrepasando este límite en ninguna edad inferior. Por lo tanto es el P95 para cada edad y sexo el que podría establecerse como percentil de riesgo.

Conclusiones:

Proponemos utilizar estos percentiles para establecer el punto de corte del perímetro de cintura que puede conllevar riesgo metabólico en la población española.

O1/d2-009

LA OBESIDAD MODIFICA EL RITMO DE MADURACIÓN ESQUELÉTICA Y EL PATRÓN DE CRECIMIENTO DEL NIÑO CON MÍNIMA INFLUENCIA SOBRE SU TALLA DEFINITIVA

F.J. Caballero Mora, G. Ángel Martos Moreno, J. Pozo Román, J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Introducción:

La presencia de obesidad en el niño modifica su ritmo y patrón de crecimiento, pero el papel que desempeñan el sexo, la etnia, el momento de instauración e intensidad de la obesidad o la existencia de hiperinsulinemia permanecen insuficientemente caracterizados así como su eventual influencia sobre la talla adulta.

Objetivos:

Describir el patrón de crecimiento y evaluar la fiabilidad del método de predicción de talla adulta de Bailey&Pinneau, basado en la maduración esquelética (Greulich&Pyle) en pacientes afectos de obesidad en relación con su edad, sexo, etnia, desarrollo puberal y niveles de insulinemia.

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo de 673 pacientes con IMC > +2 DE ($3,9 \pm 1,4$), edad: $10,7 \pm 3,2$ años (0,5-17,5), 49% niñas, 51% niños; 51,3% prepúberes, 48,7% púberes. Etnia caucásica 77,3%, hispana 18,3% y resto <2%.

Variables:

Edad cronológica, sexo, etnia, estadio puberal, edad ósea (EO, Greulich&Pyle) y predicción de talla adulta (Bailey&Pinneau), talla, IMC, talla diana (talla medioparental $\pm 6,5$ cm niños/niñas, respectivamente) y talla adulta (crecimiento < 1cm/año; n=114).

Resultados:

Los niños obesos mostraron una aceleración de la maduración esquelética ($0,76 \pm 1,19$ años; $p < 0,001$), correlacionada positivamente con el grado de obesidad y los niveles de insulinemia (ambas $p < 0,001$) e influida por el sexo (femenino: $1,0 \pm 1,2$ vs. masculino: $0,6 \pm 1,2$; $p < 0,001$); la pubertad (prepúberes: $0,9 \pm 1,2$ vs. púberes: $0,6 \pm 1,12$; $p < 0,01$) y la etnia (hispana: $0,9 \pm 1,1$ vs. caucásica: $0,7 \pm 1,2$; $p < 0,05$).

La talla estandarizada (DE) al diagnóstico superaba a la talla diana ($+0,94 \pm 1,09$ vs. $-0,43 \pm 0,97$ DE; $p < 0,001$), sobreestimando el método B&P la talla final prevista ($+0,23 \pm 1,26$ DE) frente a la talla final alcanzada por los pacientes con crecimiento completado ($-0,35 \pm 1,02$ DE; $p < 0,001$); aunque ésta fue discretamente superior a la talla diana ($-0,56 \pm 1,07$ DE; $p < 0,001$). Estos hallazgos

fueron más evidentes en los pacientes de sexo masculino y etnia hispana ($p < 0,001$), si bien éstos no mostraban incremento de la talla definitiva respecto a su diana.

Conclusiones:

1) La obesidad determina una aceleración de la maduración esquelética del niño que conlleva un aumento transitorio del crecimiento con mínima influencia sobre la talla adulta. 2) Esta aceleración de la maduración esquelética determina una sobreestimación de la talla adulta por el método de Bailey&Pinneau.

Diabetes

O2d2-010

REGISTRO DE DM1 EN ARAGÓN: 20 AÑOS DE SEGUIMIENTO

S. Conde Barreiro ⁽¹⁾, M. Rodríguez Rigual ⁽¹⁾, G. Bueno Lozano ⁽²⁾, M. P. Rodrigo Val ⁽³⁾, M. L. Compés Dea ⁽³⁾, J. Soria Aznar ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, ⁽³⁾ Sección de Información e Investigación Sanitaria, Dirección General de Salud Pública de Aragón, ⁽⁴⁾ Centro de Salud de Chantrea, Pamplona

Introducción:

El Registro de DM1 en Aragón recoge los nuevos casos diagnosticados desde 1991 y nos permite realizar el estudio epidemiológico de la enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma.

Objetivos:

Conocer las características epidemiológicas de la DM1 en Aragón y su evolución a lo largo del tiempo.

Material y métodos:

Población de estudio: Población menor de 15 años aragonesa. Criterios de inclusión: Diagnóstico de DM1 con edad inferior a 15 años y residencia en Aragón los 6 meses previos al diagnóstico. Fuentes de información: Fuentes primarias y secundarias, utilizando el método captura-recaptura. Recogida de los datos: Encuesta anual, recogiendo casos desde el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2010. Variables registradas: Identificación, sexo, fecha de nacimiento y diagnóstico, lugar de residencia, antecedentes familiares, presencia de cetoacidosis y HbA1c al debut. Confidencialidad basada en la LOPD 15/1999. Análisis estadístico con el software SPSS 15.0.

Resultados:

En el periodo estudiado se han notificado 569 ca-

sos, el 97,5% a través de las fuentes primarias. El 57,3% son varones y el 42,7% mujeres. La edad media de aparición desciende de 8,82 años en el periodo 1991-1995 a 7,97 años en el periodo 2006-2010. La incidencia media es de 17,05 C/105 h-a. Por grupos de edad es: 0-4 años: 11,31 C/105 h-a; 5-9 años: 17,89 C/105 h-a. 10-14 años: 21,10 C/105 h-a. En un 90% de los casos es conocido el dato de cetoacidosis al debut, estando presente en el 36,6%. El valor medio de la HbA1c al diagnóstico fue de 11,4%, existiendo diferencias al comparar la media para cada grupo de edad (0-4 años: 10,1%; 5-9 años: 11,3% 10-14 años: 12,1%; p<0,05).

Conclusiones:

La creación de un registro de DM1 es un método adecuado para el estudio epidemiológico de la enfermedad en una determinada región. La edad media de aparición de la DM1 en Aragón ha descendido de 8,82 a 7,97 años. La incidencia de DM1 en Aragón es alta según clasificación de la OMS. Un elevado porcentaje de los casos presenta cetoacidosis al debut, siendo preciso mantener las campañas orientadas al diagnóstico de la diabetes ante sus síntomas iniciales.

O2d2-011

CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1 PERTENECIENTES A FAMILIAS INMIGRANTES Y FACTORES SOCIOECONÓMICOS ASOCIADOS

R. Cardona Hernandez⁽¹⁾, R. Badosa Pascual⁽²⁾, B. Dueñas Pérez⁽³⁾, L. Suárez Ortega⁽¹⁾, M. Torres Lacruz⁽¹⁾, R. Diaz Naderi⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Sección de Endocrinología, Barcelona, ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Trabajo Social, Barcelona, ⁽³⁾ Fundación para la Diabetes, Madrid

Introducción:

Existe la percepción de que el control de la diabetes (DM1) en niños pertenecientes a familias inmigrantes es complicado. Factores culturales y socioeconómicos podrían influir. Objetivos: 1) Describir el control metabólico de niños con diabetes de familias inmigrantes comparado con el de niños nativos. 2) Valorar asociación entre control metabólico y factores socioeconómicos en ambos grupos.

Métodos:

Estudio transversal multicéntrico (11 centros) de corte prospectivo donde se recogen variables metabólicas y socioculturales de 91 niños con DM1 de origen inmigrante y se comparan con 91 controles nativos. Análisis estadístico: tests paramétricos (t-test, ANOVA) para estudio de variables independientes; Chi-cuadrado para variables cuantitativas.

Modelo de regresión lineal múltiple con HbA1C como variable independiente.

Resultados:

Los principales datos relativos al control metabólico quedan recogidos en la Tabla 1. Factores socioeconómicos: Mayor tasa de desempleo en colectivo inmigrante (34.1 vs 6.6%, p<0.001). Relación entre HbA1C y nivel educativo parental (p=0.003). El porcentaje de ingresos bajos fue mayor en familias inmigrantes (24.2% vs 7.7%; p<0.001) existiendo asociación significativa con HbA1C cuando las familias presentaban ingresos bajos (p=0.04) o medios (p=0.001) respecto a las de ingresos altos. El contaje de raciones y el estatus laboral del padre así como la pertenencia al colectivo inmigrante fueron variables predictivas de la HbA1C en el modelo de regresión lineal múltiple ($R^2=0.336$).

Conclusiones:

El control metabólico de DM1 es peor en niños de familias inmigrantes respecto a los de familias nativas. El estatus laboral, el nivel educativo y el nivel de ingresos económicos de la familia podrían influir en el control de la diabetes (en niños inmigrantes y nativos) aunque el efecto es más acusado en familias de origen inmigrante.

TABLA 1	INMIGRANTES	NATIVOS	p
Edad (años)	11.03 ± 4.10	12.11 ± 3.55	NS
Duración de la diabetes (años)	4.59 ± 3.26	4.67 ± 3.21	NS
Edad del debut (años)	6.44 ± 3.95	7.44 ± 3.74	NS
Requerimientos insulina (U/Kg/día)	0.90 ± 0.30	0.88 ± 0.23	NS
HbA1c (%)	9.37 ± 1.69	8.01 ± 1.02	p<0.001*
Controles >300mg/dl en 15 días	8.41 ± 7.59	4.70 ± 4.78	p<0.001*
Controles <60mg/dl en 15 días	4.48 ± 4.40	2.86 ± 2.86	p=0.004*
Controles glucémicos/día	4.14 ± 1.16	4.95 ± 1.31	p<0.001*
Días de ingreso al debut	10.09 ± 5.41	5.82 ± 3.05	p<0.001*
Hospitalizaciones anuales	0.35 ± 0.78	0.09 ± 0.32	p=0.003*
Días absentismo escolar/año	9.23 ± 8.00	5.05 ± 3.98	p<0.01*

O2d2-012

EVALUACIÓN DE LOS SIGNOS PRECOCES DE ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1. ESTUDIO PILOTO

M. Marhuenda Baño, F. Núñez, M.J. López

Hospital Clínico Universitario Valencia

Introducción:

La Diabetes Mellitus tipo 1 condiciona mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Las complicaciones vasculares se pueden iniciar en la infancia y se desarrollan en presencia de factores de riesgo. La ecografía carotídea permite valorar estadios precoces de afectación vascular mediante la determinación del grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y la elasticidad arterial. Se estudiará estas posibles alteraciones en una población de niños con diabetes frente a una población sana.

Material y método:

Se propone el estudio 21 pacientes al azar con DM1

entre 8-17 años y a una población sana de similares características. Se recogen las siguientes variables: datos antropométricos, tensión arterial, historia familiar, estudio lipídico y de control metabólico. Se realiza la ecografía carotídea determinándose: GIMc, índice beta, complianza y velocidad de onda de pulso. Se establecen la comparación entre ambas poblaciones utilizando para ello el programa SPSS versión 17.0.

Resultados:

La población final está constituida por 19 niños con DM (M/10) y 19 controles (M/10), con edad $12,9 \pm 2,8$ Vs $12,7 \pm 2,3$ años, sin notables diferencias en las características antropométricas. Duración de la Diabetes de $6,9 \pm 4,2$ años. Los principales resultados se muestran en la tabla adjunta. El índice GIMc muestra una tendencia a ser mayor en DM con mal control metabólico. No se encontraron placas de ateroma ni complicaciones microvasculares.

	Total			Niños		Niñas	
	DM	C	P	DM	C	DM	C
Índice Beta Rígidez	$3,2 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,7$	0,044	$3,1 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,4$
Módulo Elástico (kPa)	$38 \pm 9,6$	$38,8 \pm 6,5$	0,772	$39,6 \pm 11$	$37,7 \pm 7,5$	$36,3 \pm 7,9$	$40 \pm 5,4$
Complianza (mm 2 /kPa)	$1,4 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	0,344	$1,4 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$
Índice Aumento (%)	$10,3 \pm 14,6$	$2,3 \pm 15,2$	0,114	$12,7 \pm 11,7$	$4,3 \pm 19,3$	$7,8 \pm 17,4$	$0,3 \pm 9,7$
V. Onda Pulso (m/s)	$5,4 \pm 7,18$	$3,7 \pm 0,28$	0,317	$3,8 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,3$	$7,1 \pm 10,4$	$3,8 \pm 0,2$
GIMc Medio (mm)	$0,46 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,567$	<0,001	$0,50 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,04$
GIMc Máximo	$0,52 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,07$	<0,001	$0,53 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,10$	$0,51 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,05$

Conclusiones:

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 muestran signos de atherosclerosis temprana, representada como el aumento del índice GIMc frente a pacientes controles sanos de similares edades y sexo. La continuidad del estudio permitirá confirmar estos resultados y ampliar su relación con el control metabólico.

O2d2-013

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA COMPARAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INSULINA DETERMIR CON LA INSULINA NPH EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

M. Galán Barroso, R. García González

Novo Nordisk Pharma SA, Madrid

Introducción:

El reto del tratamiento intensivo de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia. Los resultados con insulina detimir (IDet) en comparación con insulina NPH en adultos con DM1 son esperanzadores pero la evidencia en población pediátrica es escasa. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de IDet con NPH, administradas en combinación con insulina aspart (IAsp) en niños y adolescentes con DM1.

Pacientes y métodos:

Ensayo clínico multinacional abierto aleatorizado y paralelo. Se incluyeron niños con edad entre 2-16 años, DM1 de al menos 1 año de evolución, en tratamiento con insulina, no pre-tratados con IDet, HbA1c $\leq 11,0\%$ e IMC $\leq 20 \text{ kg/m}^2$. Aleatorización centralizada (ratio 1:1) a dos grupos de tratamiento con diferente insulina basal (IDet o NPH) y la misma insulina de acción rápida (IAsp). Variable principal de eficacia: media de HbA1c tras 12 meses de tratamiento.

Resultados:

De los 381 pacientes pre-seleccionados 348 fueron aleatorizados (177 en IDet y 171 en NPH) e incluidos en el análisis (excepto 1 paciente aleatorizado en NPH). Las características basales (IDet vs.NPH) fueron: edad media (DE), $10,0 (4,1)$ vs. $9,8 (3,9)$; sexo masculino, 46,9% vs. 57,1%; media (DE) de años de evolución de DM1, $3,70 (2,66)$ vs. $3,68 (2,51)$; media (DE) del % HbA1c $8,41(1,11)$ vs. $8,40 (1,10)$. Al final del tratamiento, la diferencia media (grupo IDet - grupo NPH) fue de $0,12\%$ (IC 95%: $-0,12$; $0,36$) para la HbA1c y de $-0,63 \text{ mmol/L}$ (IC 95%: $-1,56$; $0,31$) para la glucosa plasmática en ayunas. La reducción relativa del riesgo de hipoglucemias en el grupo de IDet frente al grupo de NPH fue de un 24% y de un 38% para las hipoglucemias nocturnas. El peso medio, normalizado por edad y sexo, se redujo en el grupo de IDet y aumentó en el grupo de NPH [diferencia media de puntuación ponderal Z= $-0,15$ (IC 95% $-0,23$; $-0,07$)].

Conclusión:

En comparación con NPH, el tratamiento con IDet en niños y adolescentes con DM1 proporciona un control glucémico similar, con menor riesgo de hipoglucemia y un incremento del peso significativamente menor.

O2d2-014

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ISCI EN PACIENTES PREPUBERALES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

B. Cano Gutiérrez, P. Enes Romero, M.A. Álvarez Gómez, M. Alonso Blanco, M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid

Introducción:

La diabetes tipo 1 (DM1) en el niño pequeño es de más difícil control con mayor riesgo de hipoglucemia. La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es la forma más fisiológica de reemplazar el déficit de insulina.

Objetivos:

Evaluuar la eficacia de ISCI en niños prepuberales con DM1.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo en 29 pacientes prepuberales (64% varones) tratados entre 2002-2011. Evaluamos: tiempo de evolución de DM1, edad al inicio de ISCI y tiempo de seguimiento posterior. Analizamos el año previo, al inicio de ISCI y los 4 años posteriores: HbA1c (Menarini-HPLC vn 5,3±0,4), necesidades insulina (u/kg/día), tramos de basal, glucemias capilares/día, hipoglucemias graves (HG) y cetoacidosis, IMC y talla (DE). Estudio estadístico con programa SPSS 20.0; datos expresados en porcentajes, mediana y rango intercuartílico.

Resultados:

Edad media inicio ISCI 5,6 (3-7) años, tiempo evolución DM1 2,7 (1,1-4,5) años. Tiempo medio seguimiento con ISCI 2,7 (1-4) años. Objetivamos reducción significativa de HbA1c al mes y 4 años (0,2 y 0,4) y de dosis de insulina al mes (0,12 u/kg/día) que se mantuvo. No evidenciamos cambios significativos del IMC ni talla. Un paciente había tenido HG previa a ISCI (3 episodios/año previo), con 1 episodio el 2º año de ISCI sin nuevos episodios; ningún otro paciente tuvo HG pre ni post-ISCI. No hubo episodios de cetoacidosis pre ni post-ISCI. No detectamos correlación de HbA1c con número glucemias capilares/día ni con número de tramos basales. Tampoco entre edad y tramos basales.

	Previo	1º mes ISCI	1º año	2º año	3º año	4º año
n	29	29	29	22	14	7
HbA1c (%)	7 (6,4-7,5)	7 (6,2-7,2)*	6,7 (6,4-7,2)	6,9 (6,4-7,3)	7 (6,3-7,2)	6,7 (6-7,2)*
Dosis insulina (U/kg/día)	0,8 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,9)*	0,7 (0,5-0,8)*	0,6 (0,6-0,7)*	0,7 (0,6-0,9)*	0,7 (0,5-1)
Insulina basal (%)	35 (30-44)	32 (30-40)	30 (26-40)	35 (30-44)	37,5 (29-51)	42 (30-57)
Nº tramos basal	-	6 (4-7)	6 (5-8)	7 (6-8)	7 (5-8)	7 (5-8)

Conclusiones.

El tratamiento con ISCI es una alternativa eficaz y segura en niños prepuberales. Los beneficios obtenidos en el control metabólico se mantienen a largo plazo.

O2d2-015

ANÁLISIS MOLECULAR DEL HIPERINSULINISMO CONGÉNITO TIPO 1 y 2 MEDIANTE HIGH RESOLUTION MELTING (HRM)

G. Barreno Sardiña ⁽¹⁾, L. Salamanca Fresno ⁽²⁾; A. Gómez Núñez ⁽¹⁾; I. González Casado ⁽²⁾; R. Gracia-Bouthelier ⁽²⁾; A. Campos Barros ^(1,3)

⁽¹⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Univ. La Paz, Madrid; ⁽³⁾ Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER, U753), Instituto Carlos III, Madrid

Introducción:

Los tipos 1 y 2 de hiperinsulinismo congénito (HIC),

causados por mutaciones en los genes *ABCC8* (MIM#256450) y *KCNJ11* (MIM#601820), respectivamente, son la causa más común de hipoglucemia persistente en el recién nacido. El diagnóstico molecular temprano del HIC es fundamental para orientar el tratamiento precoz del mismo.

Objetivo:

Reducir los tiempos de respuesta y costes asociados del diagnóstico molecular del HIC 1 y 2 mediante la puesta a punto y validación de un protocolo de rastreo de mutaciones por HRM de alta sensibilidad y fiabilidad para el análisis molecular de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*.

Métodos:

Diseño y optimización de la amplificación por PCR y análisis de mutaciones por HRM de las secuencias codificantes, uniones intrón/exón y secuencias reguladoras conocidas de *ABCC8* (39 exones) y *KCNJ11* (2801 pb). Secuenciación de las variantes detectadas. Validación: Análisis molecular de 5 pacientes con diagnóstico clínico de hiperinsulinismo hiperglucemiante (ver tabla).

Pac.	Forma HIC	Edad diagnóstico	Respuesta a diazoxido	Mutación <i>KCNJ11</i>	Mutación <i>ABCC8</i>
1	Focal	1º mes	No	No	p.Leu503Pro
2	Focal	7º día	No	No	P.Ala578_Leu582dup
3	Focal, difusa leve	2º mes	Escasa	No	p.Arg836X
4	Difusa intensa	1º mes	No	No	p.Asp1192MetfsX16
5	Desconocida	2º día	No	No	p.Val1150LeufsX43

Resultados:

Se pusieron a punto protocolos para el análisis de un total de 43 fragmentos de *ABCC8* y 4 de *KCNJ11*. No se detectaron mutaciones en *KCNJ11*. Todos los pacientes analizados presentaron mutaciones en heterocigosis de *ABCC8* (ver tabla): 3 mutaciones sin sentido, una no descrita previamente (negrita), una duplicación de 15pb, así como una mutación conocida de cambio de sentido. Mediante el genotipado de polimorfismos conocidos de *ABCC8* y *KCNJ11* se estimó una sensibilidad del análisis por HRM >99%, con una especificidad del 95%. Asimismo, el rastreo por HRM permitió reducir en mas de un 70% el número de fragmentos a secuenciar y analizar/paciente, lo que permitió reducir efectivamente el tiempo de respuesta y el coste del procedimiento, proporcionalmente.

Conclusión:

El análisis de mutaciones de *ABCC8* y *KCNJ11* por HRM permite reducir drásticamente los tiempos de respuesta y costes/paciente en el diagnóstico molecular del HIC tipo 1 y tipo 2.

Miscelánea

O2d2-016

PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA EN PACIENTES CON DELECIÓN 22q11.2 : ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 40 CASOS

L. Sentchordi Montané⁽¹⁾, J. Guerrero Fernández⁽²⁾, S. García-Miñaúr⁽³⁾, L. Fernández García Moya⁽³⁾, L. Salamanca Fresno⁽²⁾, I. González Casado⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Leonor, Madrid, ⁽²⁾ S. Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción:

El síndrome de delección 22q11.2 presenta una amplia variabilidad fenotípica con anomalías que incluyen diversos tipos de cardiopatías congénitas, anomalías velopalatinas, hipoplasia tímica, trastornos inmunológicos, rasgos faciales característicos y trastornos neurológicos. La anomalía endocrinológica más típica es el hipoparatiroidismo primario, si bien, casuísticas recientes llaman la atención sobre otros trastornos endocrinos como la talla baja o la disfunción tiroidea.

Objetivos:

Describir el porcentaje de endocrinopatías en una serie de casos de pacientes con síndrome de delección 22q11.2

Pacientes y métodos:

Se realizó un estudio descriptivo de carácter retrospectivo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 en seguimiento por los servicios de Genética Médica y Endocrinología Infantil. El diagnóstico de confirmación había sido realizado mediante *Multiple Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), salvo los pacientes más antiguos en quienes se realizó *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) con sondas de la región 22q11.2.

Se recogieron antecedentes personales, variables antropométricas así como valores analíticos de metabolismo fosfocalcico y función tiroidea.

Resultados:

Se analizaron datos de 40 pacientes, con edades comprendidas entre 1,17 y 44 años (37,5% mujeres y 62,5% varones). Todos ellos presentaban la delección común de 3 Mb, excepto un paciente que presentaba una delección atípica de 1,5 Mb.

El 70% padecían algún tipo de enfermedad endocrinológica: talla baja en el 42,5% de los casos (11,7% déficit de GH y 7,6% antecedente de CIR); disfunción tiroidea en el 15% (2,5% hipo-

tiroidismo congénito por hemiagenesia tiroidea, 5% hipotiroidismo no filiado, 2,5% hipotiroidismo autoinmune, 2,5% tiroiditis con hipertiroidismo asintomático y 2,5% nódulo tiroideo). Encontramos un porcentaje global de alteración del metabolismo fosfocalcico de 45%: 15% hipocalcemia por hipoparatiroidismo, 15% hipoparatiroidismo subclínico y un caso de hiperparatiroidismo; un 15% del total presentaron hipocalcemia neonatal transitoria. Una paciente presentaba Diabetes Mellitus tipo 1, talla baja, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo subclínico. El 53,8% de los pacientes mayores de 14 años padecían sobrepeso u obesidad.

Conclusiones:

Los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 tienen un riesgo elevado de sufrir endocrinopatías, porcentaje que justifica un estudio y un seguimiento específico en busca de tales alteraciones en estos pacientes en el momento del diagnóstico y de forma evolutiva.

Tiroides

PREMIO FSEEP A LA MEJOR COMUNICACIÓN (INVESTIGACIÓN BÁSICA).

O2d2-017

NUEVAS MUTACIONES EN LA REGIÓN CARBOXY-TERMINAL DEL GEN DEHAL1 EN DEFICIENCIAS DE DEHALOGENASA TIROIDEA

A. Iglesias Álvarez¹, M Güemes², A. Leger³, M. Vincens⁴, J.C. Moreno¹

¹Laboratorio Endocrinología Molecular (Tiroides). Instituto de Genética Médica y Molecular (Ingemm), Hospital Universitario La Paz. Madrid ²Hospital Virgen de La Salud. Toledo ³Servicio Medicina Nuclear. Hôpital La Pitié. París (Francia) ⁴Servicio Endocrinología. Hôpital Cochin. París (Francia)

Introducción:

La dehalogenasa tiroidea (DEHAL1) es el enzima responsable del reciclaje del yodo, a través de la desyodación de mono- y diyodotirosinas (MIT y DIT), liberando yodo para una mayor síntesis de hormona tiroidea. Hasta ahora, sólo se han descrito cuatro mutaciones bialélicas en DEHAL1 en pacientes con hipotiroidismo, bocio y retraso mental.

Objetivo:

Caracterización clínica y molecular del gen DEHAL1 en 6 familias con sospecha de déficit en dehalogenasa.

Pacientes y métodos:

Secuenciación en la región codificante y la zona

5'UTR del gen DEHAL1 en un total de 20 individuos pertenecientes a 6 familias diferentes con diagnóstico funcional (desyodación *in vivo* de yodo DIT/MIT marcado con yodo radiactivo) o sospecha de déficit de dehalogenasa (descarga de perclorato negativa). Se realizó yoduria en orina de 24 horas de los pacientes.

Resultados:

Los individuos de tres familias diagnosticadas en los años 70-80 (Francia) presentaban hipotiroidismo en la infancia, actualmente son eutiroideos y dos continúan tratamiento con Levotiroxina. Dos familias son consanguíneas. La paciente índice de una familia presentó bocio compresivo que requirió tiroidectomía.

Estos pacientes presentan actualmente yodurias significativamente elevados (media de 383,7 µg / mL; rango de 278- 809,5 µg /mL) frente a controles (127,83 µg/mL).

Hemos identificado cuatro mutaciones previamente no descritas cada una en una familia: pArg279Ser (1 individuo en homocigosis y otro en heterocigosis); pVal265Met (2 individuos en homocigosis y otros 2 en heterocigosis); pLys258Asn (1 individuo en heterocigosis) y pGlu271Lys (1 individuo en heterocigosis).

Todas las mutaciones se localizan en el exón 6 de DEHAL1, que codifica la región carboxiterminal del enzima. Estos aminoácidos están conservados en vertebrados superiores. En el análisis *in silico* de estas mutaciones predice alta patogenicidad de los cambios pArg279Ser y pVal265Met, y moderada de pLys258Asn y pGlu271Lys.

Conclusiones:

Se identificaron cuatro nuevas mutaciones, tanto en homocigosis como en heterocigosis, en el gen DEHAL1, en pacientes con hipotiroidismo moderado en la infancia y leve en la edad adulta. El hallazgo de yodurias elevadas en estos pacientes sugiere una interferencia analítica de MIT y DIT en la orina, o bien una ingesta nutricional elevada en productos yodados que parece compensar la severidad del hipotiroidismo.

O3d3-018

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR COMPLETA DEL GEN THRB (ISOFORMAS THRB-1 Y THRB-2) EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

N. Rico Ríos⁽¹⁾, A. Reche Martínez⁽¹⁾, M. A. Molina⁽¹⁾, C. Álvarez Escolá⁽¹⁾, B. Lecumberri⁽¹⁾, M.P. de Miguel⁽²⁾, B. Roldán⁽³⁾, J. C. Moreno⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽²⁾ Hospital

Clínico San Carlos, Madrid, ⁽³⁾ Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción:

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas clásico (RHT) se debe a alteraciones genéticas en los exones 7-10 del gen THRBeta. Sin embargo existe un porcentaje sustancial (20%) de pacientes con RHT sin defectos en este gen cuya base molecular es desconocida. El gen THRBeta tiene 2 isoformas, una de expresión general (THRB-1) y otra específicamente hipofisaria (THRB-2), que codifica un exón ausente en THRB-1 escasamente estudiado.

Objetivo:

Estudio genético de la zona codificante completa del gen THRB (isoformas 1 y 2) en una amplia cohorte nacional de pacientes con sospecha de RHT.

Pacientes y métodos:

Estudiamos a una cohorte de 30 individuos (70% mujeres y 30% hombres) de 28 familias independientes, con 50% de casos índice pediátricos y 50% adultos.

PCR y secuenciación directa de exones 3-10 del gen THRB-1 y del exón específico de la isoforma THRB-2 (hipofisaria).

Resultados:

En niños y adultos respectivamente, la edad media al diagnóstico fue de 5,8 años y 40 años; la TSH media fue de 7,84 mUI/mL (SD=5,33) y 13,81mUI/mL (SD=21,4), (N: 0,27-4,20 mUI/mL); la media de T4L resultó ser 2,41 ng/dL (SD=1,04) y 2,14 ng/dL (SD=1,6) (N: 0,93-1,70 ng/dL) ; y la T3L (fue 1,71 ng/mL (SD=0,76) y 2,15 ng/mL (SD=1,5) (N=0,80-2 ng/mL).

Se observó un 20% TDAH, 15% de microadenomas hipofisarios, 30% retraso de la edad ósea, 36% taquicardia, 15% enfermedad de Graves, 35% bocio, 31% autoinmunidad positiva, algunos pacientes presentaron trastornos respiratorios, reflujo, diarrea e hiperquinesia.

Se hallaron 12 mutaciones, 9 en casos índice pediátricos: R243Q y R243W (2 casos) en el exón 7; R338W en el exón 9; P453T, P453R (2casos), R438H y M442V en el exón 10) y 3 en adultos (R438H). No se encontraron mutaciones en los exones 3-6 ni en el específico de THRB2.

Conclusiones:

En nuestra serie, un 50% de pacientes tiene RHT clásica con mutaciones en el gen THRB.

Tras estudiar toda la zona codificante queda sin diagnosticar un porcentaje de casos en los que sería interesante estudiar las zonas UTR, microRNA

relacionados y otros genes que codifican cofactores de otros factores de transcripción que coadyu- van la función de TRHB.

O3d3-019

NUEVA MUTACIÓN DEL GEN NKX2-1 CON AFEC- TACIÓN TIROIDEA, NEUROLÓGICA Y GRAVE EN- FISEMA PULMONAR

L. Garzón Lorenzo ⁽¹⁾, C. M. Moya ⁽²⁾, C. Luna ⁽³⁾, R. Si-
món ⁽⁴⁾, M.A. Zaballos ⁽⁵⁾, P. Santisteban ⁽⁵⁾, E. Gallego
⁽¹⁾, J.C. Moreno ⁽²⁾

⁽¹⁾ Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Uni-
versitario Doce de Octubre, Madrid, ⁽²⁾ Laboratorio
de Tiroides, INGEMM-Instituto de Genética Médica
y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾
Sección de Neumología y Alergia Pediátricas, Hospi-
tal Universitario Doce de Octubre, Madrid, ⁽⁴⁾ Sección
de Neuropediatría, Hospital Universitario Doce de
Octubre, Madrid, ⁽⁵⁾ Departamento de Fisiopatología
Endocrina y del Sistema Nervioso, Instituto de Investi-
gaciones Biomédicas, CSIC, Madrid

Introducción:

NKX2-1 es un factor de transcripción que se expre-
sa en tiroides, ganglios basales cerebrales y pul-
món. Defectos en este gen causan hipotiroidismo
primario, desórdenes neurológicos y distrés respi-
ratorio, pero con gran variabilidad en la presencia
y/o severidad de estos fenotipos. Recientemente se
ha sugerido que distintos dominios de la proteína
NKX2-1 podrían llevar a cabo funciones diferentes
en el desarrollo. TAZ es un co-activador de NKX2-1
con gran expresión en tejido pulmonar.

Objetivo:

Identificar la causa genética y los mecanismos pa-
tagénicos de un Síndrome Cerebro-Pulmón-Tiroides
en un niño con gravísimo enfisema pulmonar.

Paciente y Métodos:

Varón de 14 años con hipotiroidismo congénito
diagnosticado en screening neonatal (TSH 224μU/
ml; T4L 0.6ng/dl) con tiroides *in situ*. Desde el naci-
miento, grave dificultad respiratoria que evoluciona
a broncopatía crónica dependiente de oxigenoter-
apia y corticoterapia. TAC torácico con áreas de des-
trucción pulmonar. Biopsia con extenso enfisema,
fibrosis intersticial y alteración bronquiolar. Presenta
además movimientos coreicos continuos desde los
9 meses asociados a retraso psicomotor.

PCR y secuenciación del gen NKX2-1. Mutagéne-
sis del plásmido de expresión de NKX2-1. Transfec-
ción transitoria de células eucariotas con 3 vectores
de expresión: NKX2-1 salvaje, con una mutación
amino-terminal (224insG) y otra carboxi-terminal
(825delC) junto a vectores reporteros de promo-
tores tiroideos, pulmonares y cerebrales (TG, SP-

B, Lhx6) asociados o no al plásmido de expresión
TAZ. Ensayos luciferasa, Western-blot y microscó-
pía confocal.

Resultados:

Se identificó una nueva mutación heterocigota
de novo en NKX2-1 (c.224insG; p.V75fsX408), la
más amino-terminal descrita. La proteína mutante
tiene vida media y localización nuclear normales.
Sin embargo, no posee capacidad para activar la
transcripción de los genes diana de tiroides, pul-
món y ganglios basales. En contraste con otra muta-
ción (NKX2-1 c.825delC) descrita en pacientes
sin problema pulmonar, la mutación encontrada en
este paciente (c.224insG) es incapaz de activar
el promotor pulmonar del surfactante pulmonar B
incluso en cotransfección con el co-activador pul-
monar TAZ.

Conclusión:

Los estudios moleculares confirman que la muta-
ción c.224insG es la causante del síndrome NKX2-
1 en el paciente. Además sugieren que mutacio-
nes que alteren la capacidad de interacción entre
NKX2-1 y TAZ cursaran con problemas pulmonares
graves en adición al fenotipo neurológico y tiroideo.

O3d3-020

BASES MOLECULARES DE LOS DEFECTOS EN LA SÍNTESIS DE TIROGLOBULINA

C. Villalba Castaño ⁽¹⁾, C.M. Moya ⁽²⁾, M.A. Molina ⁽³⁾, M.
Polak ⁽⁴⁾, I. González ⁽³⁾, J.C. Moreno ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud,
Toledo, ⁽²⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto
de Genética Médica y Medicina Molecular (INGEMM),
Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾ Servicio de
Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁴⁾ En-
doctrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hôpital
des Enfants Malades, Paris

Introducción:

Los defectos en la síntesis de la tiroglobulina (DST)
(8q24.2-24.3) constituyen una causa relativamen-
te frecuente de dishormogénesis tiroidea. El gran
tamaño del gen hace difícil su estudio molecular y
requiere una apropiada selección de los pacientes
a estudiar basada en la conjunción de tiroglobulina
sérica baja y herencia recesiva.

Objetivo:

Identificar las claves clínicas, bioquímicas y el de-
fecto genético de un grupo de pacientes con sos-
pecha de DST.

Pacientes y métodos:

Estudiamos una cohorte española con hipotiroidis-
mo congénito y TG sérica baja. El estudio molecular
se realizó mediante secuenciación de los exones 7,

8, 17, 22 y 38 (mayor frecuencia de mutaciones en caucásicos), MLPA (*Multiplex Ligand Probe Amplification*) y CGH-Arrays (Hibridación Genómica Comparada, *ThyroArray®* de 23 genes tiroideos, incluido Tiroglobulina).

Resultados:

Estudiamos 5 pacientes (3 mujeres, 2 varones). La edad media al diagnóstico fue de $3,05 \pm 5,3$ días. Todos los pacientes, menos uno, presentaban hipotiroidismo congénito con valores medios de TSH de $275 \pm 309,5$ mU/ml y T4L $1,34 \pm 1,39$ ng/ml, tiroglobulina de $0,19 \pm 0,12$ ng/dl y anticuerpos antitiroideos negativos en todos. Dos pacientes presentaban bocio: uno fetal, que precisó L-T4 intraamniótica y otro neonatal. Estos últimos tenían antecedentes familiares de bocio multinodular. En ninguna familia había consanguinidad. Sorprendentemente, una paciente tenía un test de descarga de perclorato positivo (42%). Otra paciente asociaba una exostosis múltiple de herencia paterna (gen EXT1, cromosoma 8q24.11). En el estudio molecular se encontraron mutaciones bialélicas en heterocigosis compuesta en 2 pacientes: 1. p.R77X/p.R321Q, 2. p.R277X/D2585-S2620del (9,8Kb que deleciona el exón 45). En una paciente se encuentra una mutación: p.R277X/_.

Conclusiones:

La presencia de mutaciones en 3 de 4 pacientes apoyaría la estrategia selectiva de *screening* molecular. Habría que incluir el CGH-Arrays en el estudio de DST, ya que detecta delecciones inadvertidas en la secuenciación. La mutación más frecuente en la serie (p.R277X) lo es también a nivel mundial. Las mutaciones que encontramos son de herencia paterna. Presentamos un cambio de secuencia no descrito en el exón 8 cuya patogenicidad habrá que demostrar. La asociación de hipotiroidismo congénito y exostosis múltiple no se ha descrito y podría deberse a una delección amplia del cromosoma 8.

O3d3-021

APPROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LAS DISHORMONOGENÉSIS

S. Grau Montero, L. Velásquez Puentes, M. A. Albusu Aparicio, A. Campos Martorell, D. Yeste Fernández, M. Clemente León

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

La dishormonogénesis representa un 10-20% de los hipotiroidismos congénitos. Los trastornos moleculares se sitúan a nivel de receptor de TSH, transportador de yodo (NIS), organificación del yodo (tiroperoxidasa, DOUX2, DUOXA2), síntesis de tiroglobulina y actividad de las desyodadas. Su herencia es autosómica recesiva.

Objetivo:

Orientar la etiología del defecto de la hormonogénesis en los pacientes con hipotiroidismo congénito y presencia de tiroides ortotópico.

Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo en el momento de la reevaluación(r) mediante determinación de TSH, T4L y tiroglobulina, gammagrafía con I123 y test de descarga de perclorato (TDP) tras tres semanas de suspensión del tratamiento, de los pacientes que presentan tiroides ortotópico y han sido diagnosticados mediante el screening(s) neonatal desde 1990 en Cataluña.

Resultados:

Identificamos 50 pacientes. Se realizan 43 test de perclorato, a la edad media de 6,09 años (rango 2,6-15), de ellos 53,5% eran varones y 46,5% mujeres. Se obtuvieron: 19 test con resultado positivo: 9 casos de posible déficit de tiroperoxidasa(TPO), 3 casos de posible déficit de tiroglobulina(TG), 7 casos de hipertirotropinemia (posible DUOX o déficit parcial de tiroperoxidasa(TPOp); 24 test con resultado negativo: 3 posibles déficits de tiroglobulina, 7 casos de hipotiroidismo transitorio, 11 casos de hipertirotropinemia, 1 sin catalogar, 1 caso con ecografía normal y gammagrafía no captante (posible mutación NIS) y una confirmación diagnóstica de hemiagenesia. Otro caso se diagnosticó de déficit tiroglobulina sin TDP.

Tabla. Valores medios (y límites de concentración plasmática de hormonas tiroideas, y aclaramiento TDP) por posibles etiologías.

	TSH(s) mU/mL	TSH(r) mU/mL	T4L(r) ng/dL	TG ng/mL	TDP Aclaramiento
TPO(n:9)	438 (63-685)	136 (42,6-295)	0,29 (0,2-0,5)	964 (300-1500)	83,11% (65-100)
TG(n:6)	370 (75-605)	138 (62-187)	0,41 (0,1-0,6)	2 (0,3-9)	13% (0-36,5)
DUOX/ TPOp(n:7)	135,9 (13-268)	11,49 (3,84-27,2)	1,13 (0,89-1,6)	119,27 (11,6-578)	21,4% (10,2-41,5)
Transitorio (n:7)	130,5 (48-223)	3,13 (2,1-4,2)	1,3 (1,2-1,59)	120 (13,4-300)	4,4% (0-8)
Hipertirotropinemia (n:11)	158 (18,1-586)	17,05 (7-50,5)	1,09 (0,7-1,59)	272,36 (42-1500)	1% (0-9)
NIS(1)	>100	376	<0,1	50	No capta

Conclusiones:

La reevaluación diagnóstica mediante determinación analítica y la gammagrafía con test de descarga de perclorato permite orientar el diagnóstico etiológico de los pacientes afectos de dishormonogénesis, previo al estudio genético.

O3d3-022

PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI CÉLULAS PARIETALES GÁSTRICAS EN PACIENTES CON TIROIDITIS AUTOINMUNE

M. Bonet Alcaína ⁽¹⁾, S. Ortigosa Gomez ⁽¹⁾, P. Ruiz-Cuevas Garcia ⁽²⁾, M. Murillo Valles ⁽³⁾, R. Corripio Collado ⁽⁴⁾, M. Torrabías Rodas ⁽⁵⁾, C. Sánchez Garre ⁽⁶⁾, M.V. Borrás Pérez ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Hospital Parc de Salut Mar, Barcelona, ⁽²⁾ Clínica Girona, Girona, ⁽³⁾ Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, ⁽⁴⁾ Hospital de Sabadell, Corporació Universitària Parc Taulí, UAB, Sabadell, ⁽⁵⁾ Hospital General de Vic, Vic, ⁽⁶⁾ Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, ⁽⁷⁾ Hospital General de Granollers, Granollers

Introducción:

En la infancia, a diferencia del adulto, la asociación entre gastritis autoinmune (GA), y enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) está poco caracterizada.

Los anticuerpos contra las células parietales gástricas (ACPG) constituyen el principal marcador inmunológico de GA.

Hay autores que aconsejan el estudio de ACPG al diagnóstico de ETAI y en caso de positividad determinación anual de gastrina como marcador bioquímico de GA. La hipergastrinemia establece la indicación de endoscopia digestiva alta para valoración histológica.

Objetivos:

1. Caracterizar la frecuencia de ACPG en niños y adolescentes con ETAI.
2. Determinar si la positividad de ACPG se asocia a hipergastrinemia.
3. Valorar las posibles manifestaciones clínicas de asociación ETAI y ACPG.

Material y métodos:

Estudio multicéntrico de 49 pacientes afectos de ETAI: 32 con tiroiditis de Hashimoto (25 mujeres, 7 varones con un rango de edad 8-17 años) y 17 con enfermedad de Graves (14 mujeres, 3 varones con un rango de edad 6-19 años). Se determinó ACPG, TSH, T4 libre y anticuerpos tiroideos en todos y en 30 gastrina. Se practicó gastroscopia en un paciente con ACPG positivos e hipergastrinemia.

Se evaluó edad al diagnóstico de ETAI, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de otras enfermedades autoinmunes y clínica asociada.

Resultados:

Se detectaron ACPG positivos en tres pacientes mujeres (2 adolescentes de 19 y 13 años con enfermedad de Graves y 1 de 16 años afecta de tiroiditis de Hashimoto). En dos se determinó gastrina que estaba elevada aunque también se objetivó hipergastrinemia, a un título más bajo, en dos pacientes con enfermedad de Graves y ACPG negativos. La gastroscopia realizada confirmó gastritis atrófica. Un paciente con ACPG positivos presentó anemia ferropénica.

Conclusiones:

La presencia de ACPG positivos en nuestra serie es de un 6% siendo más frecuente en pacientes con

enfermedad de Graves (11.7%). Para excluir GA debe solicitarse ACPG y gastrina.

Dado que existe un progresivo incremento edad-dependiente en la positividad de ACPG se podría aconsejar diferir el estudio de GA en pacientes con ETAI previo al paso al servicio de adultos o antes, si presentan clínica asociada (anemia).

O3d3-023

REPERCUSIÓN DE LOS NIVELES DE YODURIA DURANTE LA GESTACIÓN SOBRE EL COCIENTE INTELECTUAL EN LA INFANCIA

A. Aguayo Calcena ⁽¹⁾, G. Grau Bolado ⁽¹⁾, A. Vela Desojo ⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga ⁽²⁾, M. Espada Sáez ⁽³⁾, G. Miranda Rodríguez ⁽⁴⁾, Y. Duque Franco ⁽⁴⁾, P. Martul Tobio ⁽¹⁾, L. Castaño González ⁽⁵⁾, I. Rica Etxebarria ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sección de Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Servicio de Bioquímica-Laboratorio de Hormona, ⁽⁴⁾ Psicología Sanitaria, ⁽⁵⁾ Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, ⁽³⁾ Laboratorio Normativo de Salud Pública, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco. Derio, Bizkaia.

Introducción:

Diversos estudios refieren que los niños en situación de deficiencia de yodo (DY) tienen un menor cociente intelectual, alteraciones del aprendizaje y escasa motivación, pero se desconoce qué nivel de déficit puede empezar a afectar al desarrollo psicomotor.

Objetivos:

Valorar la relación entre los niveles de yodo en el embarazo y el posterior cociente intelectual (CI) de los niños. Determinar el nivel de DY en las embarazadas susceptible de afectar a su descendencia.

Pacientes y métodos:

La población total fue de 2.246 mujeres gestantes. Se analizaron yoduria, función tiroidea y anticuerpos antiTPO en el primer (1T) y segundo trimestre (2T). Se consideraron seis subgrupos deficitarios de yodo ($\leq 150 \mu\text{g/L}$). Entre los 6 y 8 años de edad se valoró el CI mediante la escala de inteligencia Wechsler para niños (WISC-IV) en 310 de los nacidos. Se consideró como grupo control a 51 niños cuyas madres mantuvieron yodurias $> 150 \mu\text{g/L}$, T4L $> \text{p}10$ y antiTPO negativos en ambos trimestres.

Resultados:

No se encontró correlación entre la yoduria de las embarazadas y el CI de los niños ($r=0,023$ en 1T y $0,039$ en 2T). No se observaron diferencias en los grupos considerados como yodo deficientes respecto a los controles.

Yoduria ($\mu\text{g/L}$)	CI casos			CI controles			p
	n	Media	DE	n	Media	DE	
≤ 50 en 1T y 2T	13	106	9,8	51	106	13,1	ns
≤ 100 en 1T y 2T	99	106	12,8	51	106	13,1	ns
≤ 150 en 1T y 2T	144	106	12	51	106	13,1	ns
≤ 50 en 1T y ≥ 150 en 2T	34	108	11,7	51	106	13,1	ns
≤ 100 en 1T y ≥ 150 en 2T	60	108	11,8	51	106	13,1	ns
≤ 150 en 1T y ≥ 150 en 2T	70	108	11,7	51	106	13,1	ns

Al considerar a los niños con CI en los extremos [CI>110 (n=122) o CI<90 (n=32)] no se hallaron diferencias en la medias de las yodurias.

Conclusión:

En nuestra muestra de niños entre los 6-8 años, no se observaron diferencias con el coeficiente intelectual en relación con los niveles de yodurias durante la gestación.

Ayudas: Dpto. Sanidad, Fundación Salud 2000 y Premio José Igea

O3d3-024

HIPOTIROXINEMIA MATERNA EN EL EMBARAZO Y REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO INTELECTUAL DE SU DESCENDENCIA

G. Grau Bolado ⁽¹⁾, A. Aguayo Calcena ⁽¹⁾, A. Vela Desojo ⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga ⁽²⁾, M. Espada Sáez ⁽³⁾, G. Miranda Rodríguez ⁽⁴⁾, Y. Duque Franco ⁽⁴⁾, P. Martul Tobio ⁽¹⁾, L. Castaño González ⁽⁵⁾, I. Rica Etxebarria ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sección de Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Servicio de Bioquímica-Laboratorio de Hormona, ⁽⁴⁾ Psicología Sanitaria, ⁽⁵⁾ Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, ⁽³⁾ Laboratorio Normativo de Salud Pública, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco. Derio, Bizkaia

Introducción:

Se ha considerado que la hipotiroxinemia materna (HM) en el primer trimestre (1T) del embarazo puede afectar al desarrollo mental en la descendencia, aún con cifras de TSH normales. La positividad en el embarazo de los antiTPO también se ha referido como predictor para un peor desarrollo neurológico.

Objetivos:

Valorar si existe correlación entre los niveles de T4L en embarazadas y el cociente intelectual (CI) de sus hijos. Evaluar si la HM en primer o segundo trimestre (2T) de embarazo determina un menor CI en la descendencia.

Comprobar si la presencia de antiTPO en las madres se relaciona con un menor desarrollo intelectual.

Material y métodos:

En 2.246 mujeres gestantes se analizaron yoduria, función tiroidea (T4L y TSH) y anticuerpos antiTPO

en 1T y 2T. Se consideraron seis subgrupos yododeficientes (yodurias $\leq 150 \mu\text{g/L}$). Se determinó el percentil 10 para la T4L (1,1 ng/dl en 1T y 0,93 en 2T). Entre los 6 y 8 años de edad se valoró el CI (WISC-IV) en 310 de los nacidos. Grupo control: 51 niños cuyas madres mantuvieron yodurias $> 150 \mu\text{g/L}$, T4L>p10 y antiTPO negativos en ambos trimestres.

Resultados:

No se encontró correlación entre la HM y el CI de los niños.

(r: -0,087 en 1T y 0,016 en 2T). Las medias de CI de los nacidos de madres con T4L<p10 en 1T (n=46) o en 2T (n=36) no fueron diferentes a la población restante ni al grupo control. Los hijos de madres con hipotiroxinemia en 1T y yodurias bajas tampoco presentaron CI menores. Al considerar los niños con CI extremos [CI>110 (n=122) o CI <90 (n=32)] no hubo diferencias en relación a la T4L materna en ninguno de los trimestres. Los antiTPO positivos en las embarazadas (n=44) no determinaron un menor CI en sus hijos.

Conclusiones:

En nuestra muestra no encontramos relación entre la HM y el CI de los niños. Los nacidos de madres con T4L<p10 no presentaron puntuaciones menores en la prueba.

No se encuentra relación entre la positividad de los antiTPO en el embarazo y el CI de los niños.

Ayudas: Dpto. Sanidad, Fundación Salud 2000 y Beca José Igea

O3d3-025

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL

M. García González ⁽¹⁾, M.A. Molina ⁽¹⁾, R. Barrio ⁽²⁾, A.C. Barreda ⁽¹⁾, B. Lecumberri ⁽¹⁾, J. Guerrero ⁽¹⁾, I. González ⁽¹⁾, J.C. Moreno ⁽³⁾

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁽³⁾ Laboratorio Endocrinología Molecular de Tiroides (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El hipotiroidismo congénito central (HCC) no es detectado por cribado neonatal con TSH, y estos pacientes son diagnosticados *a posteriori*, por sospecha de hipotiroidismo clínico. El HCC incluye defectos hipotalámicos e hipofisarios que el test de TRH puede ayudar a diferenciar.

Aunque existen algunos casos de HCC con de-

fectos de TSHB y TRHR, y en diferentes factores de transcripción hipofisarios, la base genética del HCC es fundamentalmente desconocida.

Objetivo:

Caracterización clínica y estudio molecular en una cohorte española de pacientes pediátricos y adultos con hipotiroidismo congénito central.

Pacientes y métodos:

Estudiamos una serie de 14 pacientes (5 varones y 9 mujeres) con edad media al diagnóstico de 7 años (3 m-12 años). Se definió CCH como presencia de T4L disminuida y TSH baja o inapropiadamente baja para la T4L. Con test de TRH largo (180'), se clasificó CCH hipofisario con pico neto <15 mU/L, e hipotalámico con pico de >15 mU/L y/o ratios 30'/0'>4, sin retorno a valores basales (ratio 180'/0'>1.5) (criterios *Van Tijn*).

PCR y secuenciación directa de los genes TRH, TRHR, TSHB, POU1F1 e IGSF1, y arrays-CGH.

Resultados:

Un 28.6% de los pacientes se clasificaron de HCC hipofisario (TSH de 1.28 ± 1.53 mU/L y T4L de 0.6 ± 0.26 ng/dl), un 21.4% de HCC hipotalámico (TSH de 2.41 ± 0.74 mU/L y de T4L de 0.93 ± 0.26 ng/dl), y el resto de HCC indeterminado. 7/14 pacientes presentaban S. Shapiro, Axenfeld-Rieger, Alstrom, Marfan y McCune-Albright.

Se identificó una mutación en homocigosis en el gen POU1F1 (p.R265W) en una niña de tres años con los ejes somatotropo (GH basal <0.05), tirotropo (TSH basal <0.005 mU/L) y lactotropo (PRL: 0.6 ng/ml) afectos. También una delección total del recientemente identificado gen IgSF1 (*Immunoglobulin Superfamily 1*) en un paciente con HCC hipofisario y macroorquidismo.

Conclusiones:

El HCC hipofisario es más intenso que el hipotalámico, por sus diferencias significativamente inferiores de T4L y TSH. Hemos identificado la causa genética del 14% (2/14) de nuestra serie (POU1F1, IgSF1), pero la mayor parte de la base genética del HCC permanece desconocida.

Metabolismo y nutrición

O4d3-026

VITAMINA D EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS. RELACIÓN CON PARÁMETROS DE INSULINORESISTENCIA Y CITOQUINAS DE SÍNTESIS ADIPOCITARIA

M.P. Mesa Guazo, D. Yeste, R. Ferrer, R. Catalán, M. Fernández-Cancio, L. Audi, A. Carrascosa

Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall de Hebron. Barcelona

Introducción:

Estudios de base experimental y clínica han puesto de relieve el rol de la vitamina D en la modulación de la secreción de la insulina y en la regulación de la sensibilidad a la insulina. El déficit de vitamina D puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina, a padecer diabetes o síndrome metabólico (SM).

Objetivos:

1. Establecer la prevalencia de la deficiencia y de la insuficiencia de vitamina D en una población de niños y adolescentes obesos. 2. Determinar la relación de las concentraciones plasmáticas de 25-OH-vitamina D (25OHD) con parámetros de insulinoresistencia, con la presencia de intolerancia a la glucosa (IG), de SM y con adipocitoquinas séricas.

Pacientes y métodos:

Estudio transversal de 272 pacientes obesos (137 varones) de 8 a 18 años de edad (media 12.5 ± 2.3) de raza caucásica. Distribución IMC: +2 a +3 DE: 45%; +3 a +4 DE: 33.6% y > +4 DE: 21.4%. Todos los pacientes fueron sujetos a un TTOG (criterios OMS). Evaluación SM (criterios IDF-2007). Determinaciones analíticas: 25OHD y PTH (RIA), Adpt y Adp-HMW (ELISA), RBP4 (nefelometría) e IL-6 (RIA).

Resultados:

Valores medios de 25OHD: 20.4 ± 7.3 ng/ml. El 48.9% de los pacientes presentan 25OHD en rango deficitario (<20 ng/ml) y sin observarse diferencias con relación a la estación. Prevalencia de IG: 8.7% (n=25). Ningún paciente con diabetes tipo 2. Prevalencia SM: 15% (n=43). La 25OHD se correlaciona de forma negativa y estadísticamente significativa con el IMC ($r=-0.168$, $p<0.001$), p. cintura ($r=-0.20$, $p=0.001$), insulina ($r=-0.12$, $p=0.04$), HOMA ($r=-0.13$, $p=0.05$) y PTH ($r=-0.26$, $p<0.0001$), y de forma positiva con HDL-c ($r=0.20$, $p=0.01$). Ausencia de correlaciones estadísticamente significativas entre la 25OHD y adipocitoquinas. Regresión múltiple: la estación y HDL-c son predictores positivos independientes de 25OHD y el perímetro de cintura negativo.

Conclusiones:

Un importante porcentaje de niños y adolescentes obesos (87.8%) presenta déficit e insuficiencia de vitamina D. El déficit de vitamina D se asocia a mayor intensidad de la adiposidad, a insulinoresistencia y a un perfil más aterogénico de los lípidos plasmáticos. El posible beneficio de una suplementación sistemática con vitamina D en niños y adolescentes obesos está por establecer.

O4d3-027

EFFECTO DE LA INGESTA DE UN BATIDO DE BAJO ÍNDICE GLICÉMICO SOBRE LOS NIVELES DE HORMONAS GASTROINTESTINALES RELACIONADAS CON EL CONTROL DEL APETITO Y LA SECRECIÓN DE INSULINA

R. Hoyos Gurrea ⁽¹⁾, O.D. Rangel-Huerta ⁽²⁾, M. Gil Campos ⁽³⁾, S. González ⁽⁴⁾, M. Olivares ⁽⁴⁾, R. Cañete ⁽³⁾, J. Maldonado ⁽¹⁾, A. Gil ⁽²⁾, C.M. Aguilera ⁽²⁾

⁽¹⁾ UGC Médico Quirúrgica de la Infancia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, ⁽²⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Granada, Granada, ⁽³⁾ Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Córdoba, Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, ⁽⁴⁾ Departamento de Investigación, BIOSEARCH S.A, Granada

Introducción:

El alarmante incremento en la prevalencia de obesidad infantil, se ha convertido en un reto fundamental para los países desarrollados. Se ha demostrado que la regulación de distintas hormonas gastrointestinales, sintetizadas en respuesta al consumo de energía y nutrientes, puede modificar el apetito y juegan un papel importante en el desarrollo de la obesidad.

Material y métodos/Objetivo:

El objetivo es evaluar el efecto del consumo de un batido de bajo índice glicémico y rico en fibra sobre las hormonas relacionadas con el control del apetito en niños obesos.

Es un estudio de intervención durante 20 semanas, paralelo, aleatorizado y controlado por placebo a doble ciego. Se seleccionaron 90 niños obesos ($BMI z\text{ Score} \geq 2$) de entre 6 y 14 años y fueron divididos en dos grupos que recibieron un batido (200ml) al día, experimental (rico en fructooligosacáridos y maltodextrinas R4) o placebo (isonitrogenado e isocalórico). Las hormonas gastrointestinales: amilina activa, ghrelina, péptido gastrointestinal (GIP), péptido análogo al glucagón activo (GLP1), polipéptido pancreático (PP), péptido YY3-36 (PYY), se analizaron utilizando la tecnología X-MapTM en un equipo Luminex 200.

Resultados:

Tras el periodo de intervención no se observó cambio en el $BMI z\text{ Score}$ en ninguno de los grupos de estudio. El consumo diario del batido experimental rico en fibra no afectó los niveles plasmáticos de las hormonas analizadas en comparación al grupo control.

Conclusiones:

El consumo de un batido Enriquecido con fructooligosacáridos y maltodextrinas R4, no modifica el

perfil de las hormonas gastrointestinales relacionadas con el control del apetito en niños obesos.

Financiado por Biosearch S.A, Proyecto CENIT (CEN-2008 1004, (CDTI). Contrato3003 FEUGR

O4d3-028

LOS ÍNDICES DERIVADOS DEL TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (TTOG) SON MEJORES PREDICTORES DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS QUE LA HbA1c Y EL ÍNDICE HOMA EN LOS NIÑOS OBESOS

F.J. Caballero Mora, G. A. Martos Moreno, M. T. Muñoz Calvo, J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Introducción:

La resistencia insulínica (RI) es el fundamento fisiopatológico de las alteraciones metabólicas presentes en la obesidad. Su estimación y la definición de "prediabetes" (HbA1c: 5,7-6,4%) se basan en índices desarrollados en adultos.

Objetivos:

Evaluar comparativamente la HbA1c y la secreción de insulina en el TTOG como indicadores de alteraciones metabólicas en niños obesos.

Pacientes y métodos:

Se determinaron glucemia, insulinemia, HbA1c, perfil lipídico y uricemia tras ayuno en 673 pacientes (49% niñas/51% niños) con $IMC >+2$ DE ($3,9 \pm 1,4$), edad: $10,7 \pm 3,2$ años (0,5-17,5); 51,3% prepúberes. En 405, se realizó, además, TTOG (1,75g de glucosa/kg; 75g máximo). Variables: HOMA (Glucemias insulinemia/22,5; AGA: glucemia > 100mg/dl; IHC: glucemia-120' > 140mg/dl. RI: insulina-basal > 15, insulina-30/60' > 150 y/o insulina-120' > 75 μ U/ml (cuantificando el número de alteraciones [0-4]). Área bajo la curva (AUC): $0,25 \times \text{basal} + 0,5 \times \text{valor-30'} + 0,75 \times \text{valor-60'} + 0,5 \times \text{valor-120'}$.

Resultados:

Existen diferencias en HbA1c y HOMA entre pacientes con IHC (n=42), AGA (n=74), RI (n=185) o sin alteración (Tabla1A), con débil correlación de HbA1c con HOMA ($\rho=0,10; p<0,05$) e IMC-DE ($\rho=0,11; p<0,05$), pero sin correlación con las AUCs (glucosa/insulina). Los pacientes con $HbA1c \geq 5,7\%$ presentaban mayores niveles de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos ($p<0,05$). Las alteraciones del perfil lipídico, uricemia y TA se acentuaron paralelamente al incremento del AUC-insulina en el TTOG (Tabla1B).

A:	Sin alteración	RI	AGA	IHC	Significación
HbA1c (%)	5,48±0,30	5,50±0,30	5,59±0,38	5,60±0,38	p<0,05
HOMA	1,94±0,80	4,26±1,82	3,75±1,97	5,20±5,69	p<0,001
B: Hiperglucemia en TTG					
0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos	Significación
AUC-insulina en TTG	98,4±31,3	151,7±50,2	198,5±45,5	260,0±51,7	p<0,001
AUC-glucosa en TTG	231,2±25,5	251,0±34,3	258,5±34,1	258,5±38,2	p<0,001
Ácido úrico (mg/dl)	4,9±1,1	5,0±1,0	5,1±1,4	5,1±1,3	p=0,05
Índice aterogénico Col/ total/HDL	3,6±0,9	3,8±0,9	4,1±1,0	4,0±1,2	p=0,001
VLDL-colesterol (mg/dl)	13,6±7,9	15,6±7,6	22,2±17,4	21,3±14,2	23,4±12,7 p=0,001
Triglicéridos (mg/dl)	68,4±39,8	79,7±39,2	101,6±62,4	106,3±71,1	116,7±63,5 p=0,001
HDL-colesterol (mg/dl)	44,6±9,5	43,3±10,5	40,2±10,7	41,3±10,0	40,4±10,9 p=0,05
Tensión arterial media (mmHg)	77,7±7,5	78,3±8,5	79,7±7,0	82,4±8,9	79,3±9,5 p=0,05
HbA1c (%)	5,48±0,30	5,59±0,31	5,52±0,30	5,48±0,38	5,56±0,38 NS

Conclusiones:

- 1) Las variaciones en HbA1c en niños obesos son mínimas, aunque su incremento orienta sobre la presencia de alteraciones metabólicas asociadas.
- 2) El AUC-insulina mejora el rendimiento de los parámetros basales en la detección de alteraciones metabólicas en niños obesos.

O4d3-029

LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL NIÑO AFECTO DE OBESIDAD SE VE INFLUIDA POR EL ÁREA DE MEDICIÓN Y POR EL GRADO DE MADUREZ ESQUELÉTICA, PERO NO SE MODIFICA TRAS LA REDUCCIÓN PONDERAL

G.A. Martos Moreno ⁽¹⁾, F.J. Caballero Mora ⁽¹⁾, G. Martínez Díaz-Guerra ⁽²⁾, F. Gilberto Hawkins Carranza ⁽³⁾, J. Argente Oliver ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, ^(2y3) Servicio de Endocrinología, Hospital 12 de Octubre, Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Introducción:

La masa ósea del niño obeso podría verse influida por su crecimiento, maduración esquelética y por la reducción ponderal. Frente a la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (L1-L4), se ha sugerido que la DMO corporal total o la subtotal (excluyendo la cabeza) podrían ser más precisas en niños.

Objetivo:

Evaluuar la influencia de la madurez esquelética, el desarrollo puberal y la reducción ponderal en la DMO L1-L4; subtotal y total en niños obesos.

Pacientes y métodos:

Se estudiaron 188 niños obesos (103 niños/85 niñas; edad (EC): 10,7±2,9 años; 56,9% prepúberes/43,1% púberes; IMC: 4,1±1,4 DE); 25 de ellos reevaluados tras reducir su IMC en >1,5 DE mediante tratamiento conservador. Variables consideradas: edad ósea (EO; Greulich&Pyle); compo-

sición corporal (DEXA Hologic QDRW4500): grasa corporal total, DMO L1-L4, DMO corporal total y subtotal.

Resultados:

Se observó una aceleración de la EO (+0,9 ± 1,1 años sobre la EC; p<0,001). La DMO-L1-L4 referida a la EC (2,04±1,24 DE) era mayor que para la EO (1,32±1,27 DE; p<0,001), con correlaciones más robustas entre cualquiera de las mediciones de DMO y la EO que con la EC en todas las edades (Tabla). En niños prepuberales, las DMO total y subtotal mostraba mejor correlación con EC y EO que la DMO L1-L4 (Tabla).

Tras reducción ponderal, el porcentaje de grasa corporal disminuyó (41,4±2,9 vs. 36,6±4,4%; p<0,001) sin afectarse la adquisición de masa ósea (DMO L1-L4: 2,0±1,2 vs. 2,3±1,5 DE), con un incremento neto de la misma (0,7±0,1 vs. 0,8±0,1 g/cm²; p < 0,001).

	Edad cronológica	Edad ósea
Prepuberales		
DMO L1-L4 (g/cm ²)	r=0,24; p=0,05	r=0,30; p<0,01
DMO Subtotal (g/cm ²)	r=0,74; p<0,001	r=0,77; p<0,001
DMO Total (g/cm ²)	r=0,67; p<0,001	r=0,69; p<0,001
Puberales		
DMO L1-L4 (g/cm ²)	r=0,56; p<0,001	r=0,69; p<0,01
DMO Subtotal (g/cm ²)	r=0,63; p<0,001	r=0,67; p<0,001
DMO Total (g/cm ²)	r=0,62; p<0,001	r=0,67; p<0,001

Conclusiones:

- 1). Los estudios de DMO en niños deben referirse a su EO en lugar de a su EC, considerando el empleo de la DMO total y subtotal en los niños más pequeños 2). Una reducción ponderal adecuada no afecta la adquisición de DMO en el niño obeso.

O4d3-030

MC4R y GNB3: ESTUDIO DE DOS DE SUS POLIMORFISMOS EN LA APARICIÓN DE OBESIDAD INFANTIL Y SU POSIBLE INTERACCIÓN

F. Quesada, P. Prieto Matos, M. V. Rascon Trincado, J. Prieto Veiga

Hospital Universitario. Facultad de Medicina de Salamanca

Estudios de asociación realizados alrededor del mundo han identificado al polimorfismo rs17782313 del gen MC4R y al C825T del gen GNB3 con obesidad y trastornos maniacos compulsivos.

Nosotros hemos estudiado ambos polimorfismos en relación a la aparición de obesidad en la infancia y adolescencia y por sus mecanismos de acción su probable interacción.

Objetivo:

Analizar las diferencias genéticas e interacción del GNB3 y el MC4R con obesidad y con IMC normales, en niños y adolescentes.

Material y métodos:

Se estudiaron 190 niños y adolescentes entre 5 y 15 años que consultaron entre julio de 2005 y junio 2011: 100 presentaban IMC> a 85 y 90 IMC< a 85, descartándose aquellos que presentaban patología grave concomitante o condiciones que por sí solas conllevaran a obesidad.

Se realizó discriminación alélica por PCR *real-time* para el genotipado.

Resultados:

No hemos encontrados valores significativos para el GNB3 en relación al aumento de IMC con un OR de 0,675 (0,15<>3,07) y (p = 0,602), aunque si en el caso del MC4R para el genotipo CC del MC4R p = 0,015 (< 0,05) y un OR 1,8572 (IC 95% 0,3308 – 10,42). No encontramos interacción entre el genotipo TT del GNB3 con el genotipo CC del MC4R para la aparición de obesidad.

Conclusiones:

No encontramos relación de obesidad con el C825T del GNB3, pero si con el polimorfismo del MC4R, aunque no logramos comprobar la sinergia entre ambos polimorfismos. Restaría relacionar en trabajos posteriores, si existe una sinergia de ambos genes en conductas compulsivas relacionadas con la aparición de la obesidad, ya que ambos genes se relacionan con dichas conductas y actúan a nivel del eje hipotálamo hipofisiario en el control del apetito, entre otros mecanismos.

O4d3-031

OSTEOCALCINA DESCARBOXILADA: BIOMARCADOR EMERGENTE DE ARTEROSCLEROSIS PRECLÍNICA EN NIÑOS SANOS PREPUBERALES

A. Prats Puig⁽¹⁾, G. Carreras Badosa⁽¹⁾, I. Osiniri Kippes⁽²⁾, L. Ibáñez Toda⁽³⁾, J. Bassols Casadevall⁽¹⁾, A. López Bermejo⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital de Girona Dr. Josep Trueta, Girona, ⁽²⁾ Fundación Salut Empordà, Figueres, ⁽³⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues Ll. Barcelona

Introducción:

La osteocalcina (OC) es una nueva molécula implicada en la calcificación vascular. En este sentido, la forma descarboxilada (dcOC) ha sido descrita como un biomarcador de calcificación carotídea en sujetos hipertensos. La carboxilación de la OC es el resultado de una modificación post-traduccional catalizada por una enzima dependiente de vitamina K, conocida como gamma-glutamilcarboxilasa (GGCX).

Objetivo:

Nuestro objetivo fue estudiar si en niños sanos la dcOC circulante puede ser un marcador preclínico

de arterosclerosis. Para tal fin, se analizó si la dcOC se relacionaba con el grosor de la íntima media carotídea (GIMc) y se determinó si esta asociación podía estar modulada por el polimorfismo común rs699664 del gen GGCX y los antecedentes familiares de hipertensión.

Diseño y población:

Se cuantificó la concentración de dcOC en sangre (ELISA), el GIMc (ecografía de alta resolución), el polimorfismo común rs699664 del gen GGCX (tecnología Taqman) y la presencia o no de hipertensión familiar (cuestionario) en un estudio transversal de 187 niños sanos prepuberales (92 niños y 95 niñas, edad 7.2 ± 0.1 años) con distribución normal de peso y talla.

Resultados:

El GIMc fue mayor en niños con mayores concentraciones de dcOC circulante ($R^2=0.059$, $p=0.002$). Esta asociación fue predominante en los portadores del alelo T para el polimorfismo común rs699664 del gen GGCX ($n=105$; $R^2=0.089$, $p<0.001$) y en niños con antecedentes familiares de hipertensión arterial ($n=115$; $R^2=0.163$, $p<0.0001$), de tal manera que los niños que combinaban el estado de portador del alelo T del citado polimorfismo con antecedentes familiares de hipertensión arterial presentaban una potente asociación entre el GIMc y la dcOC ($n=65$; $R^2=0.262$, $p<0.0001$).

Conclusiones:

Nuestros resultados indican que la dcOC se asocia a la aterosclerosis preclínica, con interacciones tanto con la predisposición genética como con los antecedentes familiares de hipertensión arterial en niños sanos de edad escolar.

O4d3-032

COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL COLESTEROL-LDL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: EL MÉTODO DIRECCIONAL FRENTE A LA ESTIMACIÓN CLÁSICA CON LA FÓRMULA DE FRIEDEWALD

M.T. Macarulla Arenaza⁽¹⁾, M. G. Martínez Castaño^(1,2), V. M. Rodríguez Rivera⁽¹⁾, G. Aizpuru Amunarriz⁽¹⁾, A. Perales Antón⁽¹⁾, I. Lorente Blázquez⁽³⁾, A. Sarasúa Miranda⁽³⁾, M. P. Portillo Baquedano⁽¹⁾, I. Díez López^(1,3)

⁽¹⁾ Grupo Nutrición y Obesidad, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, ⁽²⁾ Laboratorio Clínico, ⁽³⁾ Sección Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Álava, Vitoria

Introducción:

Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, además de la obesidad, la hipertensión, etc., es una elevada concentración plasmática de colesterol en lipo-

proteínas de baja densidad (c-LDL). El método más común para la cuantificación del c-LDL en el laboratorio clínico es el cálculo con la fórmula de Friedewald. Sin embargo, el panel de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) recomienda la implementación de métodos analíticos directos y precisos que determinen tanto la concentración del c-LDL como la de la apolipoproteína B (apoB), específica de las partículas aterogénicas plasmáticas LDL, IDL, VLDL y lipoproteína (a).

Objetivo:

Comparar los valores de c-LDL obtenidos por estimación mediante la fórmula de Friedewald con los de su determinación analítica directa en población pediátrica.

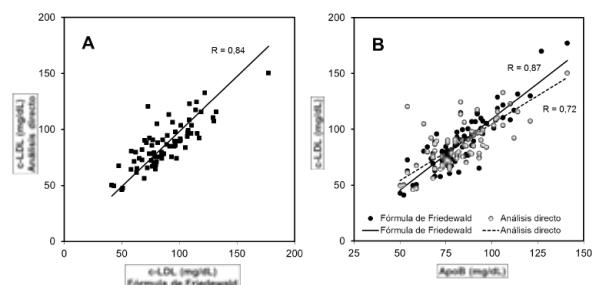
Metodología:

Se recogieron 80 muestras de suero en ayunas de pacientes pediátricos en tratamiento por sobre peso u obesidad sin hiperlipidemias familiares u otras patologías endocrinas. Se determinaron mediante kits comerciales habituales los niveles de triglicéridos (TG), colesterol-total (CT) y colesterol-HDL (c-HDL), y se calcularon los niveles de c-LDL con la fórmula de Friedewald ($c\text{-LDL} = CT - c\text{-HDL} - TG/5$; valores expresados en mg/dL). Paralelamente se analizaron las concentraciones de c-LDL mediante el método de Okada *y col.* (1998), y las de apoB por inmunoturbidimetría. Los resultados se analizaron

con la prueba t de Student pareada y la correlación de Pearson.

Resultados:

No hubo diferencias significativas entre los valores de c-LDL obtenidos por ambos métodos ($P = 0,9$), y el coeficiente de correlación (R) entre ellos fue de 0,84 ($P < 0,001$) (Figura A). Ambos métodos se correlacionaron con una $P < 0,001$ con los niveles de apoB, aunque el coeficiente R fue mayor con el c-LDL calculado que con el determinado directamente (0,87 y 0,72, respectivamente) (Figura B).



Conclusión:

Para la clasificación y manejo de la hipercolesterolemia en los pacientes pediátricos, teniendo en cuenta el coste económico y el rendimiento del personal de laboratorio y de los equipos de análisis, el Método de Friedewald para la estimación del c-LDL es tan bueno o incluso mejor que el análisis directo.

PÓSTERS PREMIADOS

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

Gónadas

PP1d2-001**VALIDEZ DE LA HORMONA LUTEINIZANTE BA-SAL, EDAD ÓSEA Y ECOGRAFÍA PÉLVICA EN EL DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ**

C. Navarro Moreno, M. Sanz Fernández, M.J. Rivero Martín, M.J. Álcazar Villar, MS. Pacheco Delgado

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Introducción y objetivos:

La prueba de referencia para diagnosticar pubertad precoz (PP) es el test de estímulo con LHRH. Con la aparición de nuevas técnicas de laboratorio más sensibles se plantea la validez de la LH basal, edad ósea (EO) y ecografía pélvica (EP) en el diagnóstico de PP. El objetivo es comparar los resultados del test de LHRH con los del estudio basal.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo desde Enero 2011 hasta Febrero 2012. Se incluyen 27 mujeres atendidas en la consulta de Endocrinología Pediátrica por presentar signos de PP. A todas se les realiza test de LHRH, EP y EO. Se considera test positivo (TP) un pico de LH ≥ 5 UI/L y negativo (TN) < 5 UI/L, y se compara con los resultados del estudio basal, considerando puberal: LH basal $\geq 0,3$ UI/L; EO adelantada respecto a la cronológica más de un año; longitud uterina ≥ 4 cm, volumen uterino ≥ 4 cc y/o volumen ovárico ≥ 2 cc en la EP.

Resultados:

La edad media de la primera consulta fue de 7,4 años, y la de realización del test 8,1 años. Se comparan los resultados del test con los de la LH basal, y con la presencia de 1 o 3 criterios basales (LH, EO y EP) de pubertad. El diagnóstico de PP con LH basal $\geq 0,3$ UI/L tiene una sensibilidad del 100%

y especificidad del 52%; con ≥ 1 criterio basal sensibilidad 100% y especificidad 29%; y con ≥ 3 criterios basales sensibilidad 30% y especificidad 88%.

	TP (n=10)	TN (n=17)
LH basal $\geq 0,3$ UI/L	10	8
LH basal $< 0,3$ UI/L	0	9

	TP (n=10)	TN (n=17)
≥ 1 criterio basal	10	12
< 1 criterio basal	0	5

	TP (n=10)	TN (n=17)
≥ 3 criterios basales	3	2
< 3 criterios basales	7	15

Conclusiones:

Una LH basal $< 0,3$ UI/L descarta PP. Una LH basal, EO y EP puberales apoyan fuertemente el diagnóstico pero no lo suficiente como para evitar el test. La EO y la EP son útiles para completar el estudio de PP pero no aportan información en el diagnóstico ni en el screening inicial de PP.

Metabolismo y nutrición

PP1d2-002**NIVELES DE VITAMINA D A LOS 4 AÑOS**

A.C. Rodríguez Dehlí ⁽¹⁾, A. Somoano ⁽²⁾, A. Souto ⁽²⁾, S.M. Álvarez-Avellón ⁽²⁾, J.I. Suárez Tomás ⁽³⁾, A. Tardón ⁽²⁾, I. Riaño Galán ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Valle del Nalón, Riaño-Langreo, ⁽²⁾ Universidad de Oviedo, ⁽³⁾ Hospital San Agustín, Avilés

Introducción:

La vitamina D (25OHD) es esencial en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo. Estudios recientes muestran una elevada frecuencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en población general, no sólo en ancianos sino también

en jóvenes. Se desconoce si existe también, en la edad pediátrica fuera de la época de lactante.

Objetivo y métodos:

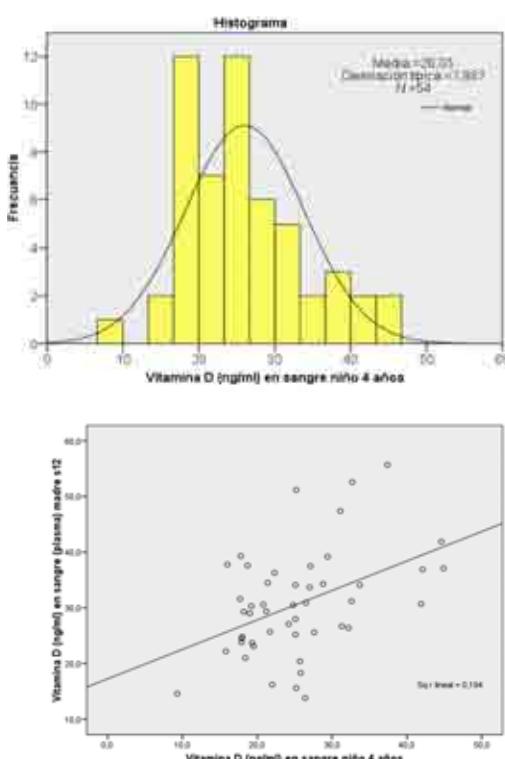
El objetivo es evaluar los niveles de 25OHD durante la gestación y a los cuatro años de edad. La muestra está constituida por 54 niños de la cohorte prospectiva de Avilés (Asturias), dentro del proyecto multicéntrico INMA. Los niveles maternos de 25OHD se analizaron a las 12 semanas de gestación. Se analizaron los siguientes datos: edad gestacional, sexo, somatometría al nacimiento, 25OHD, parathormona intacta (PTHi), calcio y fósforo entre otros.

Resultados:

La edad materna media fue de 32 años (rango 23-42). 3 neonatos fueron pretérminos tardíos y 51 a término, 29 niñas y 25 niños, con un peso medio de 3245 gr (rango 2180-4700) y una longitud media de 49,6 cm (rango 45-54). El valor medio de 25OHD a los 4 años fue 26,0 ng/ml (rango 9,3-44,9) y de PTHi 34,99 pg/ml (15,07-76,4), con niveles normales de calcio y fósforo en todos ellos. Se pudo analizar la 25OHD materna a las 12 semanas de gestación en 48, obteniéndose unos niveles medios de 30,7 ng/ml (rango 13,8-55,7). Ninguna de las embarazadas recibía suplementación de vitamina D ni presentaba patología conocida paratiroides ni renal.

Conclusiones:

Se encontró una elevada frecuencia de niveles insuficientes de 25OHD tanto en las gestantes como a los 4 años. Existe relación entre los niveles a los 4 años y durante el embarazo.



PP1d2-003

INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y PARAMETROS ENDOCRINO-METABÓLICOS EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

G. Sebastiani ⁽¹⁾, M. Díaz Silva ⁽¹⁾, F. De Zegher ⁽²⁾, A. Lopez-Bermejo ⁽³⁾, L. Ibañez Toda ⁽¹⁾

⁽¹⁾Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, ⁽²⁾University of Leuven, Belgium, ⁽³⁾Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

Introducción:

Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas, especialmente cuando el crecimiento recuperador postnatal es rápido y marcado. Estas alteraciones pueden condicionar mayor riesgo cardiovascular en la edad adulta. Sin embargo, los mecanismos por los que la nutrición neonatal puede modular este riesgo no están esclarecidos.

Objetivos:

Estudiar los efectos de la nutrición con lactancia materna (LM) versus dos fórmulas artificiales: una estándar (FOF1) y otra enriquecida en proteínas (FOF2) sobre el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal en niños PEG y compararlos con niños de peso adecuado para la edad gestacional (AEG) alimentados con LM, durante los primeros 4 meses de vida.

Sujetos y métodos:

Se estudiaron prospectivamente 72 niños AEG alimentados con LM y 102 niños PEG de los cuales 46 recibieron LM y 56 artificial; éstos fueron aleatorizados para recibir FOF1 o FOF2 (34 y 22, respectivamente). Se determinaron los niveles séricos en sangre de cordón y a los 4 meses de glucosa, insulina, IGF-I, adiponectina de alto peso molecular y se realizó estudio de composición corporal [absorciometría de doble energía (DXA)], a los 15 días y 4 meses.

Resultados:

Los niños PEG realizan crecimiento recuperador a expensas de la masa magra, independientemente de la nutrición, agravando su estado de hipoadiposidad. Los niños AEG alimentados con LM tienen niveles normales de adiponectina de alto peso molecular y de IGF-I a los 4 meses. Los niños PEG alimentados con fórmula tienen niveles altos de adiponectina de alto peso molecular (en particular los que reciben FOF1) y de IGF-I (en particular los que reciben FOF2) a los 4 meses.

Conclusiones:

A los 4 meses de vida, la nutrición tiene mayor influencia sobre los parámetros endocrino-metabóli-

cos que sobre la composición corporal en los niños PEG. El seguimiento de estos niños permitirá conocer si las alteraciones encontradas en los PEG alimentados a fórmula pueden servir como marcadores precoces de un perfil metabólico desfavorable, y si éstos pueden contribuir al diseño de una intervención temprana con el fin de prevenir futuras enfermedades incluyendo la diabetes.

Crecimiento

PP1d2-004

MODIFICACIONES PROTÉICAS EN EL RECIÉN NACIDO CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO. ESTUDIO PRELIMINAR

M.D. Cañete Vázquez⁽¹⁾, M.D. Ruiz González⁽²⁾, JL. Gómez-Chaparro Moreno⁽³⁾, JL. López Barea⁽³⁾, R. Cañete Estrada⁽²⁾

⁽¹⁾ Grupo PAIDI TSH-329. Universidad de Córdoba. (IMIBIC); ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ⁽³⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Campus Universitario de Rabanales, Universidad de Córdoba

El Retraso de Crecimiento Intrauterino (RCIU) se asocia con incremento de patologías y anomalías metabólicas en edades posteriores tales como trastornos del crecimiento, obesidad, complicaciones cardiovasculares y alteraciones puberales o psicomotoras. Pueden existir diferencias cuanti/cualitativas en las proteínas séricas del recién nacido (RN) normal y con retraso de crecimiento. La expresión alterada del perfil proteómico sérico del RN con RCIU puede aportar información acerca de su fisiopatología y revelar potenciales biomarcadores de complicaciones futuras.

Objetivos:

Comparar el contenido proteico sérico total de RN con RCIU vs RN de peso adecuado, estratificados en tres grupos según edad gestacional (EG).

Material y métodos:

Se estudiaron 45 RN con RCIU vs 45 RN de peso adecuado como controles. Ambos se dividieron en 3 grupos en función de la EG (cada grupo con 15 RCIU y 15 controles): Grupo 1: RN con EG ≥ 29 y ≤ 32 semanas. Grupo 2: RN con EG ≥ 33 y < 37 semanas y Grupo 3: ≥ 37 semanas. De cada neonato se tomaron longitudinalmente muestras séricas: en las primeras 24-48 horas de su nacimiento, a los 7-10 días y a los 28-30 días. En total 270 determinaciones. La concentración de proteínas séricas totales de cada individuo se midieron mediante un ensayo con *Bio-Rad Assay* que utiliza el método Bradford y se compararon los sueros de cada grupo. Los datos se analizaron mediante t de Student considerando significativo el valor $p < 0.05$.

Resultados:

La concentración de proteínas séricas totales aumenta según la EG siendo inferior en los neonatos con RCIU, con diferencias significativas en el grupo 2 y 3 vs a los RN normales. Asimismo, existe un aumento progresivo a lo largo de los tiempos de extracción, máximo a los 7-10 días en los RN normales, con diferencias significativas entre ambos grupos de RN.

Conclusiones:

El contenido proteico sérico del RN con RCIU difiere del RN con peso adecuado aumentando según la EG y tiempo de extracción. Se inicia una línea de investigación con medición posterior del proteoma de neonatos con RCIU vs RN normales para encontrar posibles dianas marcadoras en la prevención y tratamiento de complicaciones posteriores.

PP1d2-005

EXPRESIÓN PLACENTARIA DEL RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADORES PEROXISOMALES GAMMA (PPAR γ): IMPLICACIÓN EN EL CRECIMIENTO PLACENTARIO Y FETAL

M. Diaz Silva⁽¹⁾, J. Bassols⁽²⁾, A. Lopez-Bermejo⁽²⁾, M.D. Gomez Roig⁽³⁾, F. de Zegher⁽⁴⁾, L. Ibañez⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona; ⁽³⁾ Unidad de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona; ⁽⁴⁾ Department of Woman & Child, University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium

Antecedentes:

El receptor activado por proliferadores peroxisomales γ (PPAR γ) participa en el desarrollo placentario y por tanto en la transferencia materno-fetal de oxígeno y nutrientes imprescindibles para el crecimiento prenatal.

Objetivo:

Determinar si la expresión de PPAR γ en placenta está correlacionada con el crecimiento placentario y fetal.

Diseño y pacientes:

Se realizó análisis de la expresión génica en 116 placentas, que se recogieron inmediatamente tras el parto, procedentes de niños nacidos a término con un peso bajo [-2DE], adecuado [entre -1.1 y 1.1 DE] o elevado [+2DE] para la edad gestacional [32 PEG, 55 AEG o 29 EEG]. El peso de las placentas y el de los recién nacidos se obtuvo en sala de partos. Para el estudio de la expresión de PPAR γ se utilizó la técnica de PCR a tiempo real usando el gen GAPDH como referencia.

Resultados:

Los niveles de expresión de *PPAR γ* en placas de niños AEG y EEG fueron significativamente más elevados a los encontrados en los niños PEG ($p=0.01$). Existe una correlación positiva entre la expresión placentaria de *PPAR γ* el peso fetal y placentario, sobre todo en la subpoblación de niños PEG ($P=0.001$).

Conclusión:

La expresión de *PPAR γ* se encuentra disminuida en los niños PEG y está directamente relacionada con el crecimiento feto-placentario. Queda por esclarecer si el crecimiento placentario restringido puede revertirse incrementando la expresión placentaria de *PPAR γ* .

Miscelánea

PP1d2-006

ESTUDIO CARDIOLÓGICO EN UNA POBLACIÓN NACIDA PEQUEÑA PARA LA EDAD GESTACIONAL: INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON rhGH.

M.D. Domínguez Cajal (1), *A. de Arriba Muñoz* (1, 2), *M. Domínguez Cunchillos* (3), *J. I. Labarta Aizpún* (3), *E. Mayayo Dehesa* (3), *A. Ferrández Longás* (2)

(1) Hospital Obispo Polando, Teruel, (2) Fundación Andrea Prader, (3) Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

Estudios recientes realizados en niños con déficit de GH en tratamiento sustitutivo con rhGH sugieren un aumento en el tamaño cardiaco y mejoría en la función cardíaca.

Objetivo:

Evaluar la estructura y función cardíaca en pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y su relación con el crecimiento espontáneo y el tratamiento con rhGH.

Pacientes y métodos:

Estudio transversal 131 niños/as PEG (en tratamiento con rhGH n=72 y con crecimiento recuperador espontáneo (CRE) n=59) y 59 niños/as control nacidos adecuados a la edad gestacional. La muestra fue dividida en dos grupos, prepuberal y puberal. Estudio de la estructura y función cardíaca mediante ecocardiografía modo M, 2D y doppler, tensión arterial y auxología (peso, talla, IMC). Las variables estudiadas se muestran en las tablas de resultados. El estudio estadístico se ha realizado con el programa SPSS v15 para Windows.

Resultados:

El grupo PEG con CRE presenta valores significativamente superiores respecto al grupo PEG en tra-

	PEG rhGH			PEG con CRE			CONTROLES			
	n	Media	SDS	n	Media	SDS	n	Media	SDS	p
SEXO	VARÓN	11		13			17			
	MUJER	26		17			15			
EDAD GESTACIONAL		37	37	3,54	30	38	1,31	32	39	0,95 ***
PRN SDS		37	-1,98	0,94	30	-1,97	0,96	32	-0,10	1,01 ***
LRN SDS		37	-2,72	0,56	30	-2,87	0,69	32	-0,16	0,82 ***
TIEMPO TTO		37	2,76	1,69	30			32		
EDAD EXPLORACIÓN		37	6,95	1,91	30	7,37	1,84	32	6,69	2,02 n.s.
PESO SDS EXPLOR		37	-1,40	0,75	30	-0,75	1,17	32	0,22	0,88 ***
TALLA SDS EXPLOR		37	-2,02	1,04	30	-0,78	1,245	32	0,00	0,92 ***
IMC SDS		37	-0,65	0,88	30	-0,45	1,21	32	0,28	0,81 **
TAS		37	93,38	7,15	30	106	5,04	32	98,5	9,95 ***
TAD		37	56,24	6,68	30	63,33	8,15	32	57,59	6,01 ***
DdVI (cm)		37	3,28	0,41	30	3,35	0,43	32	3,38	0,42 n.s.
DsVI (cm)		37	2,11	0,32	30	2,08	0,43	32	2,15	0,39 n.s.
FEVI		37	68,13	6,63	30	69,1	9,25	32	66,55	9,57 n.s.
FAVI		37	37,29	5,51	30	38,4	7,44	32	36,45	7,80 n.s.
Vel E VM (cm/s)		37	102,7	14,47	30	99	15,6	32	96,32	9,53 n.s.
Vel A VM (cm/s)		37	55,32	11,19	30	53,39	11,73	32	52,66	10,4 n.s.
TRIV (ms)		37	74,14	12,7	30	72,13	12,55	32	70,78	13,3 n.s.
SIV diast (cm)		37	0,70	0,12	30	0,70	0,15	32	0,74	0,17 n.s.
SIV sist (cm)		37	0,95	0,14	30	0,954	0,20	32	1,02	0,18 n.s.
Grosor pared post VI d (cm)		37	0,68	0,11	30	0,65	0,10	32	0,69	0,16 n.s.
Grosor pared post VI s (cm)		37	0,85	0,12	30	0,91	0,17	32	0,95	0,15 *
Masa VI/m ² (gr/m ²)		37	71,02	13,92	30	64,06	12,36	32	66,59	12,5 n.s.

TABLA I. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS EN PACIENTES PREPUBERALES.

PRN: peso recién nacido; LRN: longitud recién nacido; TTO: tratamiento; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; DdVI: diámetro ventrículo izquierdo al final de diástole; DsVI: diámetro ventrículo izquierdo al final de sístole; FEVI: fracción de eyeción ventrículo izquierdo; FAVI: fracción de acortamiento ventrículo izquierdo; Vel E VM: velocidad E por válvula mitral; Vel A VM: velocidad A por válvula mitral; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrico; SIV: septo interventricular; VI: ventrículo izquierdo.

	PEG rhGG			PEG con CRE			CONTROLES			
	n	Media	SDS	n	Media	SDS	n	Media	SDS	p
SEXO	VARÓN	12		5			11			
	MUJER	23		24			16			
EDAD GESTACIONAL		35	37	2,24	29	37	2,95	27	39	0,98 *
PRN SDS		35	-2,06	0,80	29	-1,8	0,82	27	-0,41	0,90 ***
LRN SDS		35	-2,92	0,63	29	-2,62	0,62	27	0,00	1,00 ***
TIEMPO TTO		35	4,57	2,60	29			27		
EDAD EXPLORACIÓN		35	12,8	1,45	29	12,52	1,24	27	12,22	1,08 n.s.
PESO SDS EXPLOR		35	-1,18	0,78	29	0,40	1,46	27	-0,2	0,81 ***
TALLA SDS EXPLOR		35	-1,61	0,89	29	-0,13	0,90	27	0,07	1,05 ***
IMC SDS		35	-0,66	0,79	29	0,55	1,44	27	-0,23	0,88 ***
TAS		35	104,3	8,48	29	110,9	8,18	27	108,5	10,8 *
TAD		35	60,86	7,35	29	66,66	8,81	27	59,67	8,33 **
DdVI (cm)		35	3,89	0,37	29	3,98	0,40	27	3,99	0,45 n.s.
DsVI (cm)		35	2,43	0,38	29	2,46	0,49	27	2,44	0,45 n.s.
FEVI		35	67,2	9,91	29	67,94	9,42	27	69,28	8,82 n.s.
FAVI		35	39,64	11,4	29	40,06	12,7	27	39,00	7,33 n.s.
Vel E VM (cm/s)		35	103,2	14,66	29	93,53	14,9	27	97,89	18,1 n.s.
Vel A VM (cm/s)		35	52,96	10,39	29	51,16	9,16	27	54,07	11,7 n.s.
TRIV (ms)		35	80,03	14,61	29	76,93	12,6	27	77,18	14,0 n.s.
SIV diast (cm)		35	0,82	0,17	29	0,86	0,16	27	0,84	0,15 n.s.
SIV sist (cm)		35	1,15	0,20	29	1,16	0,22	27	1,17	0,20 n.s.
Grosor pared post VI d (cm)		35	0,80	0,14	29	0,84	0,14	27	0,79	0,17 n.s.
Grosor pared post VI s (cm)		35	0,98	0,18	29	1,12	0,16	27	1,07	0,16 *
Masa VI/m ² (gr/m ²)		35	75,51	20,44	29	67,32	17,5	27	70,66	15,7 n.s.

TABLA II. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS EN PACIENTES PUBERALES.

tamiento de peso (SDS) y tensión arterial, tanto en la pubertad como en la pubertad; para el IMC (SDS) esta diferencia sólo se encuentra en la pubertad. En la pubertad el grosor de pared posterior de VI en sístole es significativamente inferior en ambos grupos PEG (CRE y rhGH) en comparación al grupo control. Esta variable analizada se correlaciona de forma positiva con la talla (SDS), peso (SDS), IMC (SDS) y TA sistólica. En la pubertad este valor es significativamente mayor en el grupo PEG con crecimiento recuperador espontáneo existiendo una correlación positiva con el peso (SDS) y el IMC (SDS). El grupo PEG en tratamiento con rhGH tiene una masa VI/m² significativamente superior al grupo PEG con CRE en la pubertad, no existiendo esta diferencia en la pubertad.

Conclusiones:

El estudio cardiológico, tanto desde el punto de vista anatómico como funcional, ha resultado similar en ambos grupos PEG. Los resultados obtenidos, aunque preliminares, sugieren que el tratamiento con rhGH no produce alteraciones importantes en estructura y función cardiaca.

Diabetes

PP1d2-007

EPIDEMIOLOGÍA DE DEBUT DE DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS EN NAVARRA.

S. Berrade Zubiri, M. Chueca Guindulain M.N. Leckumberri García, E. Delgado Fuentes, D. Mozas Ruiz, M. Oyarzabal Irigoyen

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

En los últimos años se objetiva un claro incremento de la incidencia de Diabetes tipo 1, especialmente en niños menores de 5 años (ISPAD).

Objetivos:

Datos epidemiológicas y características al debut pacientes menores de 15 años con Diabetes tipo 1, en un Hospital Terciario, de referencia en la comunidad de Navarra, entre Enero 1990 y Diciembre 2011.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de niños y jóvenes diagnosticados de Diabetes entre 1990-2011.

Se ha utilizado método captura-recaptura, empleando distintas fuentes: hospitales, atención primaria y Asociación de Diabetes de Navarra (intervalo de confianza > 95%). Análisis estadístico: SPSS

Resultados:

Entre 1990-2011 debutaron 311 niños y adolescentes <15 años (171 V/ 140 M), edad media 8.65 años ± DE 3.8 (rango: 1-15 años), sin variación significativa estacional y con una media de 14,14 casos /año (mínimo 3 casos en 1996 y máximo 25 casos año 2010). La mayor incidencia corresponde al grupo de edad de 10-14 años (49,8%). Analizando por quinquenios, la incidencia media en menores de 15 años fue del 13,5/100.000 entre los años 1990-1995, 13,12 / 100.000 entre los años 1996-2000, 15,7/100.000 entre 2001-2005 y 20,5/100000 entre 2006-2011, existiendo un claro incremento en los últimos años. El 33,8% de los pacientes debutaron en CAD, siendo más frecuente (39.7%) en el grupo de edad de 0-4 años. Por quinquenios no hay diferencias significativas.

Conclusiones:

La incidencia de diabetes tipo 1 en edad pediátrica

ha sufrido un claro incremento en los últimos años en Navarra.

La frecuencia de CAD al debut en nuestra población ha sido inaceptablemente elevada, desde 2009 realizamos una campaña de prevención.

PP1d2-008

LA GRELINA AUMENTA LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS BETA DURANTE LA FASE PRECLÍNICA DE LA DIABETES MELLITUS EN UN MODELO ANIMAL DE DIABETES AUTOINMUNE

G. Baena Nieto⁽¹⁾, N. Leal Cosme⁽¹⁾, G. Pérez Arana⁽²⁾, C. Segundo Iglesias⁽²⁾, M. Aguilari Diosdado⁽³⁾, A.M. Lechuga Sancho

⁽¹⁾ Departamento Materno Infantil y Radiología, Universidad de Cádiz, Cádiz, ⁽²⁾ Unidad de Investigación, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, ⁽³⁾ UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Introducción:

La grelina es un péptido de efectos pleiotrópicos. Promueve la proliferación y la supervivencia celular ante distintas agresiones. En la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), existe durante la fase preclínica de la enfermedad un infiltrado inflamatorio (insulitis) autoinmune que inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de las células beta. La rata BB es un modelo de DM que debuta espontáneamente con diabetes por un mecanismo autoinmune. Nuestro objetivo fue analizar si el tratamiento con grelina consigue revertir los efectos proapoptóticos y antiproliferativos de la célula beta durante la fase de insulitis.

Animales y métodos:

Empleamos 6 animales por grupo. El primer grupo fueron ratas BB a las que desde la semana 4 de vida se les inyectó grelina acilada a 10 ng/kg una vez al día por vía sc. El segundo grupo recibió vehículo (agua de inyección). El grupo control fueron ratas BB timectomizadas antes de los 40 días de vida, lo que previene el desarrollo de diabetes. Los animales se sacrificaron al cumplir 10 semanas de vida, tras realizar una prueba de tolerancia a la glucosa (IPGTT). Analizamos masa beta, proliferación celular (células beta BrdU positivas), muerte por apoptosis (TUNEL +), neogénesis (número de Clusters), y gravedad de los infiltrados.

Resultados:

El grupo tratado con grelina se comportó como el grupo control en cuanto a ingesta, ganancia ponderal y metabolismo hidrocarbonado, mientras que el grupo con vehículo presentó intolerancia hidrocarbonada antes del sacrificio. Los animales que recibieron vehículo presentaron una drástica dismi-

nución en la masa beta y en el número de células beta proliferantes que el tratamiento con grelina revirtió parcialmente. El grupo tratado presentaba un infiltrado de menor gravedad si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas. No encontramos diferencias en cuanto a células apoptóticas.

Conclusiones:

El tratamiento con grelina mantiene una masa beta funcionante, suficiente para la homeostasis normal de la glucosa, fundamentalmente manteniendo la capacidad de las células beta para proliferar, mientras que la evolución normal de la enfermedad determina una drástica disminución de la tasa de proliferación, y de masa beta que lleva a una intolerancia a los hidratos de carbono con insulinopenia.

PÓSTERS EXPOSICIÓN ORAL

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

Metabolismo y nutrición

MP1d2-001

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE NIÑOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA SEVERA. ESTUDIO GENÉTICO Y ECOGRÁFICO A NIVEL DE GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

M.L. Bertholt⁽¹⁾, M. Pelaz Esteban⁽²⁾, I. Palenzuela Revuelta⁽¹⁾, J.L. Guerra Diez⁽¹⁾, M.C. Luzuriaga Tomás⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, (2) Servicio de Radiología Pediátrica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Objetivo:

Describir las características clínicas y analíticas de los pacientes con hipercolesterolemia de alto riesgo de los últimos años. Valorar el análisis genético, si la historia clínica es sugestiva. Valorar la repercusión en las arterias (grosor del complejo íntima-media carotideo), medido ecográficamente.

Material y métodos:

Análisis descriptivo retrospectivo de historias clínicas de pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia. Estudio genético del gen del receptor en sangre de LDL (LDLR), y medición con ecografía en modo B, Doppler color y espectral del complejo íntima media en la pared posterior de la arteria carótida común, aproximadamente a 1-2 cm de la bifurcación, con sonda lineal de alta frecuencia (12MHz).

Resultados:

Analizamos 27 historias: 51,9% varones y 48,1% mujeres. El 74,1% consultó por hipercolesterolemia. Dos pacientes adoptados 7,4% y el resto el 85,2% tienen antecedentes de primer grado, el 77,8% también de segundo grado, y de tercer grado 18,5% (aunque no bien precisado por falta de datos). El 29,6% contaba con antecedentes de en-

fermedad cardiovascular severa y/o muerte súbita precoz. El 48,1% presentó comorbilidad (obesidad, hipotiroidismo, talla baja, pseudohipoparatiroidismo). El 29,6% presentó un índice de masa corporal elevado ($>2SDS$). Edad media al diagnóstico $7,1 \pm 3$ años. Colesterol total máximo $281,1 \pm 35,62$ mg/dl. LDL-colesterol de $207,7 \pm 42,9$ mg/dl, HDL-colesterol $65,2 \pm 20,4$ mg/dl. La Apo-A $143,1 \pm 48$ mg/dl, Apo-B $114 \pm 23,8$ mg/dl, lipoproteína (a) $30,1 \pm 28,6$ mg/dl. Estudio genético LDLR en 16 niños, hallazgos: 6 mutaciones diversas y 3 delecciones, un caso negativo (LipoCHIP saliva), y 6 pendientes. Estudios grosor del complejo íntima-media, carotideo en 14 (7 niños y 7 niñas) media $0,6 \pm 0,1$ mm $>$ percentil 75. Hasta el momento han recibido tratamiento farmacológico 5 niños (4 con estudio genético positivo). El colesterol total y LDL-C descendió con dieta de forma significativa, pero sin mantenerse; el descenso fue aún mayor y continuo al asociar tratamiento farmacológico.

Medias	Mutación	Delección	No solicitado
Colesterol Total	$300,5 \pm 39$	$318,3 \pm 27,5$	$261,5 \pm 31,2$
Máximo(mg/dl)			
Colesterol Total Post-Dieta(mg/dl)	$227,5 \pm 56,4$	$247,6 \pm 51,07$	$252,8 \pm 27,7$
LDL-Colesterol	$234,7 \pm 47$	$240 \pm 19,9$	$187,1 \pm 41,6$
Máximo(mg/dl)			
LDL-Colesterol Post-Dieta(mg/dl)	$168,5 \pm 55,2$	$175 \pm 34,6$	$169,6 \pm 27,3$
Grosor Intima-Media Carotideo(mm)	$0,57 \pm 0,041$	$0,58 \pm 0,018$	$0,7 \pm 0,014$

Conclusiones:

El tratamiento farmacológico resultó ser más efectivo que el tratamiento dietético aislado. El grosor íntima media se encuentra aumentado en comparación con datos publicados de niños sanos. La confirmación genética afianza el diagnóstico de gravedad y la patología que estos niños presentan desde la gestación. Los estudios ecográficos po-

nen en alerta del riesgo que corren los niños con dislipemias severas.

MP1d2-002

MODIFICACIONES DEL TEJIDO ADIPOSO SUBCUTÁNEO Y VISCERAL Y DE LA SECRECIÓN DE ADIPOQUINAS EN PACIENTES OBESOS TRAS PÉRDIDA PONDERAL: EFECTO DE LA EDAD Y DESARROLLO

G.A. Martos Moreno ⁽¹⁾, F.J. Caballero Mora ⁽¹⁾, V. Barrios Sabador ⁽²⁾, S. Sirvent Cerdá ⁽³⁾, G. Martínez Díaz-Guerra ⁽⁴⁾, F. G. Hawkins Carranza ⁽⁴⁾, J. Argente Oliver ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Madrid; ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; ⁽³⁾ Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Introducción:

Las condiciones fisiopatológicas de los niños obesos varían según su edad y sexo. Los efectos de la reducción ponderal sobre la distribución anatómica del tejido adiposo (**TA**) y su funcionalidad son insuficientemente conocidos.

Objetivos:

Describir las modificaciones de la cantidad, distribución y secreción endocrina del **TA** en niños obesos tras reducción ponderal.

Pacientes y métodos:

Estudio prospectivo de 32 pacientes (16/sexo) con IMC >+2DE (3,88±1,13), edad: 12,33±2,75 años (6,16-17,25), 8 prepúberes (**OB-Pre**) y 24 púberes (**OB-Pub**) (11/13-niñas/niños) al diagnóstico y tras reducción de su IMC >1,5DE. Se determinaron los niveles plasmáticos de leptina y adiponectina total (RIA) y de receptor soluble de leptina (**sObR**) y HMW-adiponectina (alto peso molecular, ELISA). La distribución corporal e intra-abdominal del TA se estudió mediante DEXA (Hologic-QDR4500W) y resonancia magnética (1,5T-Phillips-Achieva), respectivamente.

Resultados:

Todos los pacientes disminuyeron su **TA** subcutáneo (**TA-SQ**) y visceral (**TA-VIS**) ($p<0,001$). La reducción del **TA-SQ** fue homogénea en **OB-Pub**, pero no significativa en los miembros inferiores en **OB-Pre**. La reducción de **TA-VIS** fue superior a la de **TA-SQ** en **OB-Pre**, mientras en los **OB-Pub** el ratio **TA-VIS/TA-SQ** no se modificó. Los niveles de

adiponectina HMW y total aumentaron en **OB-Pre** (sólo adiponectina total en **OB-Pub**); reduciéndose los de leptina sólo en **OB-Pub** (Tabla).

Basal/Post-reducción de IMC	Prepuberales	Puberales varones	Puberales mujeres
TA corporal total (kg)	20,02±4,60 vs. 17,73±2,89; $p<0,05$	27,72±6,14 vs. 20,42±6,16; $p<0,01$	32,99±8,95 vs. 28,52±5,55; $p<0,01$
TA miembros inferiores (kg)	7,10±2,29 vs. 6,68±1,24; NS	9,90±1,63 vs. 7,82±1,92; $p<0,001$	11,45±2,57 vs. 10,41±2,79; $p<0,05$
Ratio TA/SQ	0,34±0,06 vs. 0,31±0,05; NS	0,34±0,05 vs. 0,31±0,04; NS	0,34±0,05 vs. 0,31±0,04; NS
Adiponectina total (mcg/ml)	10,89±3,57 vs. 18,01±3,72; $p<0,001$	7,12±1,53 vs. 11,00±1,31; $p<0,05$	7,72±1,25 vs. 8,67±1,56; NS
Adiponectina-HMW (mcg/ml)	4,63±2,10 vs. 7,81±2,83; $p<0,01$	4,20±2,34 vs. 5,36±1,99; NS	5,31±1,24 vs. 4,00±1,09; NS
Ratio Leptina/sObR	0,85±0,43 vs. 0,86±0,62; NS	1,68±1,79 vs. 0,73±0,41; $p<0,05$	3,28±1,75 vs. 1,88±0,53; $p<0,05$

Conclusiones:

1) La reducción de tejido adiposo tras pérdida ponderal en niños obesos no es homogénea y se ve influida por la edad y el desarrollo puberal. 2) La pérdida de peso en edades tempranas determina modificaciones óptimas de la distribución de grasa corporal y del patrón de adiponectinas circulantes.

MP1d2-003

SEDENTARISMO, ESTADO INFLAMATORIO Y DISTRIBUCIÓN GRASA EN LA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL

⁽¹⁾ M.G. Bueno Lozano, ⁽²⁾ E. González Gil, ⁽³⁾ J. Olza Meneses, ⁽³⁾ C. Aguilera García, ⁽¹⁾ O. Bueno Lozano, ⁽¹⁾ J.M. Garagorri Otero, ⁽³⁾ A. Gil Hernández, ⁽²⁾ L.A. Moreno Aznar

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, HCU Lozano Blesa, Zaragoza, ⁽²⁾ Grupo GENUD Universidad de Zaragoza, Zaragoza, ⁽³⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada

Introducción:

En el adulto obeso, el estado proinflamatorio está relacionado con posibles complicaciones metabólicas y predisposición a enfermedad cardiovascular. Todas estas situaciones de riesgo, pueden tener su origen en la infancia y estar relacionadas con estilos de vida que no favorecen la realización de ejercicio físico de forma regular.

Objetivo:

Estudiar la relación existente entre marcadores inflamatorios, distribución de grasa corporal y sedentarismo en un grupo de niños y adolescentes.

Población estudiada:

121 pacientes (56 varones y 65 mujeres) de edades comprendidas entre 5,1 y 15,3 años. De acuerdo a las tablas de Cole *et al.* fueron clasificados en: 49 normopeso, 24 sobrepeso y 48 obesos. Entre las variables estudiadas se consideraron: IMC (Kg/m^2), tensión arterial, glucemia en ayunas, insuline-mia, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, proteína C reactiva (CRP), plasminógeno activador inhibidor 1 total (tPAI1), plasminógeno activador inhibidor (PAI), leptina, interleukina 6 (IL6), resistina y HGF, entre otros. Se calculó el índice HOMA como indicador de resistencia a la insulina. La distribución grasa fue cuantificada mediante DEXA (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry*). Para valorar las conductas

sedentarias se registraron, mediante cuestionario, las horas al día dedicadas a diferentes actividades de tecnología (televisión, ordenador, consola y móvil).

Resultados:

El grupo de niños obesos ha presentado cifras de CRP, aPAI y tPAI significativamente superiores a los niños con normopeso y con sobrepeso ($p < 0,05$). El contenido de grasa a nivel abdominal obtenido por DXA se ha correlacionado significativamente con HOMA y con los distintos marcadores inflamatorios: resistina, IL-6, CRP, aPAI, tPAI y HGF ($p < 0,001$). Los niveles plasmáticos de los marcadores: aPAI y tPAI, estaban significativamente relacionados con las horas dedicadas a los comportamientos sedentarios, independientemente del IMC ($p < 0,001$).

Conclusiones:

Estos resultados sugieren que el estado inflamatorio se asocia a la obesidad infantojuvenil y a su distribución central. Además, los comportamientos sedentarios, independientemente del IMC, están relacionados con dichos marcadores de inflamación, todos ellos considerados indicadores de riesgo coronario. De ser así, promover iniciativas dirigidas a evitar hábitos sedentarios en el niño, serían de gran importancia para evitar enfermedad cardiovascular futura.

MP1d2-004

OBESIDAD MÓRBIDA DEL ADOLESCENTE. EXPERIENCIA Y RESULTADOS A MEDIO PLAZO (18-24 MESES) CON EL BALÓN INTRAGÁSTRICO

D. Yeste Fernández⁽¹⁾, G. Guillén⁽²⁾, C. Marhuenda⁽²⁾, M. Gussinyé⁽¹⁾, V. Martínez-Ibañez⁽²⁾, A. Carrascosa⁽¹⁾

⁽¹⁾ S. Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, ⁽²⁾ S. Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción:

El balón intragástrico (BIG) es un método poco invasivo y reversible y puede ser una herramienta útil para reforzar la terapia conductual y el cambio de estilo de vida de los pacientes adolescentes con obesidad mórbida antes de decidir la cirugía bariátrica.

Objetivos:

Evaluación de los resultados obtenidos a los 18-24 meses del explante del BIG en un grupo de adolescentes con obesidad mórbida.

Pacientes y métodos:

Se seleccionaron 8 candidatos con edades entre los 13.9 y los 17.9 años, 5 mujeres (M) y 3 varones (V). Todos los pacientes tenían un IMC superior o muy próximo a 40, sufrían una o más comorbilida-

des graves y cumplían los criterios de selección internacionalmente aceptados. Los BIG (B.I.B. Bioenterics®) se colocaron por vía endoscópica, bajo anestesia general y se mantuvieron durante 6 meses, con una pauta dietética estricta.

Resultados:

En las Tablas 1 y 2 se muestran los datos clínicos de los pacientes y la evolución del peso, IMC e IMC-zs en el momento del explante del BIG (6 meses) y a los 18-24 meses. Cuatro pacientes mantuvieron en remisión la pérdida ponderal conseguida tras el explante del BIG (pérdida de -11.0 ± 3.7 de IMC). Los restantes recuperaron o incrementaron ligeramente el peso previo al implante del BIG.

Tabla 1. Evolución del peso e IMC de los adolescentes obesos con pérdida ponderal mantenida.

Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	IMC 6m explante BIG	Peso 18-24 m explante (kg)	IMC 18-24 m explante (kg/m ²)	Δ IMC
13,9	M	129,5	49,2	39,8	92,0	35,0	-14,2
15,2	M	92,6	38,3	31,3	70,0	28,9	-9,4
14,9	M	135,0	54,4	41,4	100,0	40,3	-14,1
17,9	V	135,8	42,2	31,4	114,0	35,6	-6,6
15.4 (1.7)			46.0 (7.1)	35.9 (5.3)		34.9 (4.6)	-11.1 (3.7)

Tabla 2. Evolución del peso e IMC de los adolescentes obesos con recuperación ponderal.

Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	IMC 6m Explante BIG	Peso 18-24 m explante (kg)	IMC 18-24 m explante (kg/m ²)	Δ IMC
15,8	M	116,5	42,7	38,5	118,0	43,3	+0,6
16,7	V	164,0	52,9	45,9	165,0	53,0	+0,1
15,2	M	109,0	40,5	31,9	116,0	43,1	+2,6
14,0	V	143,0	49,4	46,7	165,0	55,0	+5,6
15.4 (1.4)			46.3 (5.7)	40.7 (6.9)		48.6 (6.2)	+2.3 (2.4)

Conclusiones:

En nuestra experiencia el BIG es una metodología segura y con escasas complicaciones. El 50% de la pacientes sujetos a BIG presentan una pérdida significativa y mantenida de peso a los 18-24 meses de su explante.

Tiroídes

MP1d2-005- Tiroídes

TIROIDECTOMÍA EN PEDIATRÍA: CAUSAS Y COMPLICACIONES

L. Gutiérrez Pascual, M.A. Molina, M. Cuesta Rodríguez, B. Huete Hernani, I. Rabanal, I. González Cásado

Hospital la Paz, Madrid

Introducción:

La extirpación total o parcial de la glándula tiroídes es una práctica poco frecuente en pediatría y tiene mayor tasa de complicaciones que en pacientes adultos.

Material y métodos:

Revisión de indicaciones y complicaciones de las tiroidectomías realizadas en nuestro hospital infantil desde 1996 hasta 2011.

Resultados:

Se han realizado 20 intervenciones en dicho periodo, una hemitiroidectomía y 17 tiroidectomías totales (2 de ellas en dos tiempos), siendo los pacientes 13 mujeres y 5 varones. La media de edad es de 7.8 años, con 8 casos < 5 años, 5 casos de 5-10 años y 5 casos de 10-16 años. Desde 1996 hasta 2002 las realizaron cirujanos pediátricos (un total de 3) y posteriormente otorrinolaringólogos infantiles. Las causas comprenden: tiroidectomía profiláctica en portadores de mutación del gen RET (66.6%), nódulo tiroideo con sospecha de malignidad (4 casos), enfermedad de Graves (1 caso) y bocio multinodular (1 caso). Se produjeron complicaciones en cuatro pacientes, con hipoparatiroidismo e hipocalcemia secundaria (20%), siendo dos de ellos transitorios (tiempo máximo de recuperación de 5 meses), y otros dos, en los que se realizó tiroidectomía en dos tiempos, continúan en tratamiento tras 3 y 9 meses post-intervención. Uno estos dos casos presentó además parálisis de cuerdas vocales bilaterales.

Discusión:

La tasa de complicaciones es similar a la de otras series, encontrando complicaciones generales en un 5%, y complicaciones endocrinas en un 20%, con hipocalcemia permanente entre un 5 y un 10%, siendo la tiroidectomía en dos tiempos un posible factor de riesgo. Las complicaciones de este tipo de cirugía son más frecuentes en la edad pediátrica. Probablemente se deba a las dificultades anatómicas y a la baja frecuencia con la que este procedimiento se realiza en niños. Es importante que la intervención se lleve a cabo por cirujanos especializados, ya que las tasas de complicaciones descritas son superiores cuando esto no ocurre.

MP1d2-006

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL CRIBADO NEONATAL QUE PRESENTAN UN COEFICIENTE INTELECTUAL INFERIOR A 2 SDS

J. I. Perales Martínez⁽¹⁾, B. Puga González⁽²⁾, E. Mayayo Dehesa⁽³⁾, A. De Arriba Muñoz⁽²⁾, J. I. Labarta Aizpún⁽³⁾, Á. Ferrández Longás⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital de Barbastro, Huesca; ⁽²⁾ Centro Andrea Prader, Gobierno de Aragón, Zaragoza; ⁽³⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción y objetivo:

El objetivo del programa de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito (HC) es evitar el retraso mental; dicho objetivo se alcanza en la mayoría de los casos pero no en la totalidad. Nuestro trabajo pretende describir las características personales y familiares de los niños que sufren retraso.

Pacientes y método:

Desde la implantación en nuestra Comunidad del programa de detección precoz del HC se han diagnosticado 92 casos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica (Abril1989-Febrero2011). Estudio descriptivo retrospectivo de los siguientes parámetros en aquéllos pacientes que presentaban en el último control un coeficiente intelectual (CI) <2 SDS. 1) Datos al diagnóstico (TSH screening, dosis y edad inicio tratamiento), 2) Evolución de TSH, FT₄ y CI (Test de Brunet-Lezine, Mc McCarthy y Weschler) 3) Comorbilidad personal, 4) Antecedentes familiares y 5) Aspectos socioeconómicos (Escala de Graffar).

Resultados:

Los resultados aparecen de forma resumida en la Tabla 1. Diez pacientes presentaron un CI <2SDS (10,8%). El retraso se observó tanto en HC permanente (70%) como transitorio (30%). La edad de inicio de tratamiento osciló entre 4 y 22 días (13,1±4,86). La dosis inicial de L-Tiroxina fue de 8,01±0,8 µg/Kg/día en pacientes diagnosticados antes de 1986 y de 13,85±1,42 µg/Kg/día a partir de esa fecha, salvo un paciente que resultó un HC transitorio. El nivel de FT₄ se normalizó en la 2^a semana en todos los pacientes. En 5 casos (50%) pudieron estar involucrados factores prenatales; 3 retraso de la maduración ósea y 2 hipotiroidismo materno mal controlado durante el embarazo. Otros factores, como la fuerte distocia social en una familia o la presencia de comorbilidades en 3 pacientes (TDAH, depresión y sordera), podrían haber influido en el retraso intelectual.

Comentario:

Los resultados obtenidos obligan a seguir optimizando la calidad del programa de cribado neonatal del hipotiroidismo, tanto en la etapa prenatal como postnatal, en aras de que el desarrollo intelectual sea porcentualmente similar al de la población general.

	ANO	SE XO	TSI SCR.	INIC. TTO.	DOS. INIC.	LET ARTE	TSI SER.	FT4 SER.	NORM TSH	NOR. FT4	DX DEF.	GRA FFAR	COMORBILIDAD	AF
Pac.1	JUL 1980	MUJ	>60	22	7,20	8,5	202	0,19	>100	12	AGE NES.	IV	NO	NO
Pac.2	FEB 1981	MUJ	>60	16	8,81	8,5	>400	0,12	>100	11	AGE NES.	IV	NO	NO
Pac.3	DIC 1985	MUJ	288,5	11	8,04	4,5	184	0,38	>100	14	ECTO PIA	III	NO	NO
Pac.4	MAY 1990	VAR	20,6	12	14,45	2	46,90	0,87	14	14	TRAN SIT.	III	PSIQUE TRICA	NO
Pac.5	OCT 1997	MUJ	11,1 15,7	16	6,34	1	28,30	1,58	29	14	TRAN SIT.	III	NO	SI *
Pac.6	JUN 1998	MUJ	196,0 339,0	4	14,90	7,5	115,8	0,20	21	6	AGE NES.	III	NO	NO
Pac.7	JUL 1998	VAR	14,2 24,0	14	11,40	2	82,25	0,43	13	13	DIS HOR.	III	NO	NO
Pac.8	JUL 1998	VAR	20,0 30,45	10	13,10	2	85,15	0,98	14	14	TRAN SIT.	IV	TDAH	NO
Pac.9	AGO 1998	MUJ	137,0	10	15,10	7	103,5	0,34	16	16	DIS HOR.	IV	AUDITIVA	NO
Pac.10	DIC 2007	MUJ	36,7	16	11,71	1	42,04	0,72	NO ACUDE	DIS HOR.	V	DISTOC SOCIAL	SI **	

Tabla 1: Características personales y familiares de nuestros pacientes.

MP1d2-007

MUTACIONES EN EL GEN IGSF1 EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL Y MACROORQUIDISMO

A. Escudero López⁽¹⁾, R. Barrio⁽¹⁾, D. Gorbenko⁽²⁾, E. Vallespín⁽³⁾, J. Nevado⁽³⁾, P. Lapunzina⁽³⁾, A. Hokken-Koelega⁽²⁾, J. C. Moreno⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Endocrinología pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁽²⁾ Pediatric Endocrinology, Sophia Children's Hospital, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ⁽³⁾ Laboratorio de Genómica Estructural, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁴⁾ Laboratorio de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El hipotiroidismo congénito central (HCC) está causado por la deficiencia de *TSH*. Los genes implicados en esta patología son *TSHB* y *TRHR*. Las activinas-inhibinas forman un complejo sistema de factores endo- y autocrinos con función importante en la hipófisis y las gónadas, sin embargo, hasta ahora no se han descrito defectos de estos factores con alteraciones en el eje tiroideo. *IGSF1* se ha propuesto como un receptor de membrana de inhibina-B.

Objetivo:

Investigar las causas moleculares del HCC-Macroorquidismo usando técnicas de secuenciación masiva e Hibridación Genómica Comparada (arrays-CGH).

Pacientes y métodos:

Se estudiaron 3 pacientes que presentaban HCC-macroorquidismo con herencia ligada al cromosoma X. Tras un estudio hormonal y clínico, se realizó secuenciación masiva del cromosoma X y array-CGH.

Resultados:

El HCC fue diagnosticado por cribado neonatal basado en T4 o hipotiroidismo clínico (*TSHs*:1.4-3.9 mU/L; *T4L*:7.2-8 pmol/L). El test de *TRH* evidenció una disminución en la respuesta de *TSH* indicando un hipotiroidismo hipofisario. A los 3-6 años de edad el tamaño testicular estaba por encima de lo normal (3-5 ml Prader). El test de GnRH mostró estimulación de la FSH y de la LH, pero niveles de testosterona indetectables. La pubertad comenzó a los 12.5 años de edad con un volumen testicular inicial de 8 ml (N:2), alcanzando un volumen al final de la pubertad de unos 35-40 ml (N:20-25). La inhibina B (425-500 ng/L; N:200-400) y hormona antimülleriana (19-48 µg/L; N:5-9) estaban elevadas lo que sugiere un incremento de células de Sertoli. En el paciente 1, un array CGH mostró una delección de 200 kb que abarcaba el gen *IGSF1* com-

pleto. En pacientes 2 y 3 la secuenciación masiva del cromosoma X reveló una mutación puntual en *IGSF1* (p.C942R) que cosegregaba con el fenotipo en la familia.

Conclusiones:

IGSF1 es un nuevo gen candidato para el hipotiroidismo central. Proponemos que defectos en *IGSF1* pueden alterar las funciones de la hipófisis y del testículo debido al desequilibrio entre inhibina-B/activina-A que lleva a una alteración en vías de señalización de células tirotropas, gonadotropas y/o de Sertoli.

Suprarrenales

MP1d2-008

TEST DE ACTH: ¿ES DE UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS DE INICIO TARDÍO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA?

D. Bareño Campos, L. Losada Burbano; D. Yeste Fernández; M. Gussinye Canadell; A. Carrascosa Lezcano; M. Clemente León

Hospital Vall d'Hebron, Área Materno-Infantil, Barcelona

Introducción:

La pubarquia prematura es la manifestación más habitual de la hiperplasia adrenal congénita no clásica (HSC-NC), la aceleración de la velocidad de crecimiento y/o de la edad ósea en edad prepuberal, el hirsutismo y la hipertrofia de clítoris pueden presentarse clínicamente. El test de estímulo adrenal con ACTH es la metodología recomendada para diagnosticar las formas de HSC de presentación tardía.

Objetivo:

Determinar la especificidad y la sensibilidad de las concentraciones plasmáticas basales de predictores de HSC-NC (17-OHPG (17-OHPG), androstendiona, DHEA-S y testosterona).

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo de cohorte en el que se incluyeron los pacientes (n=280) con indicación de test de ACTH por sospecha de HSC-NC. Se consideró criterio diagnóstico de HSC-NC la respuesta post-ACTH (60 min.) de 17-OHPG³¹⁰ ng/ml con confirmación de genética molecular. Análisis descriptivo univariante y curvas de ROC para determinar la sensibilidad y la especificidad de cada uno de los parámetros evaluados.

Resultados:

Las tablas muestran los motivos que indicaron la práctica del test de ACTH, sexo, edad media a la que se efectuaron y el número y porcentaje de resultados positivos.

Conclusiones:

El 10,7% de los pacientes fueron diagnosticados de HS-NC y confirmados por genética molecular. Las concentraciones plasmáticas basales de testosterona, androstendiona y DHEA-S no fueron de utilidad para identificar los pacientes con HSC-NC. Las concentraciones plasmáticas basales de 17-OHPG 3 2ng/ml tienen un 100% de sensibilidad y un 95% de especificidad para el diagnóstico de HSC-NC, haciendo innecesaria la práctica de un test de ACTH.

MOTIVO DE CONSULTA	SEXO		EDAD (años, límite)	Estudios con respuesta 17-OHPG a 60 min > 10 ng/ml	
	MASC	FEMEN		n	%
Pubarquia	43	210	7,2 ± 1,9 (0,5-11)	27	10,7
Hipertricosis	0	11	6,0 ± 2,9 (0,9-2,9)	1	9,1%
Aceleración edad ósea	0	1	8,8	0	-
Hipercrecimiento	2	2	6,5 ± 2,2 (3,4-8,8)	1	2,5%
Hipertrofia de clítoris	0	11	2,3 ± 2,8 (0,1-9)	0	-
DIAGNOSTICO	17OHPG BASAL		17OHPG 60 MINUTOS	ESTUDIO GENETICO	
RTA < 10 ng/ml (n=251)	0,54 ± 0,37 (0,01-1,98)		2,25± 1,62 (0,10-14,6)	No realizado	
HSC-NC (n=29)	8,73 ± 6,15 (2,01-25,2)		32,4±17,22 (13,8-100)	Confirmado en todos los pacientes	

Crecimiento

MP2d3-009

RESISTENCIA A IGF-I DEBIDA A HAPLOINSUFICIENCIA DEL RECEPTOR DE IGF-I Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rhGH

E. Gallego Gómez ⁽¹⁾, J. Sánchez del Pozo ⁽¹⁾, J. Cruz Rojo ⁽¹⁾, A. Gómez Núñez ⁽²⁾, R. Gracia Bouthelier ⁽³⁾, K. Heath ^(2, 4) A. Campos Barros ^(2, 4)

⁽¹⁾ Hospital Univ. 12 de Octubre, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid; ⁽²⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdIPAZ, UAM, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁴⁾ Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER, U753), Instituto Carlos III, Madrid.

Introducción:

El síndrome de resistencia a IGF-I (SR-IGF1) se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal con niveles normales o supranormales de IGF-I, microcefalia acompañada de rasgos dismórficos y déficit intelectual variable. SR-IGF1 está causado por anomalías genómicas o mutaciones que afectan al gen IGF1R (15q26.3).

Caso clínico:

Niña nacida a término mediante cesárea por CIR simétrico con PRN: 1.850 g (-3,84DE), talla 42 cm (-4,71DE) y PC 30 cm (-3,21DE); talla madre 159,5 cm; (-0,75DE); talla padre: 172,3 cm; -0,78DE). Con 1,7 años presentó déficit del crecimiento pon-

deroestatural, peso: 7,2 Kg. (-3,38DE), talla: 70,5 cm (-4,17DE), PC: 42 cm (-4,54DE), así como desproporción craneofacial leve, clinodactilia 5º dedo bilateral, CI de 69%, retraso de la EO de -1DE e IGF-I: 118,0 ng/ml (-0,69DE). A los 4,5 años (talla -4,24DE; peso: -1,86DE), EO 3 años, BMI:+0,42DE e IGF-I:279 (+1,82DE), inició tratamiento con rhGH (0,035 mg/kg/d) por indicación CIR sin estirón recuperador, obteniendo una curva de crecimiento ascendente con elevación progresiva de los valores de IGF-I e IGFBP3.

Estudios genéticos:

Cariotipo; análisis molecular de IGF1R mediante HRM y secuenciación y MLPA (deleciones/duplicaciones).

Resultados:

Deleción completa *de novo* de IGF1R en heterocigosis en índice.

Seguimiento:

Tras tres años de tratamiento, presentó talla de 114,4 cm (-2.5 DE), velocidad de crecimiento 5,68 cm/año, con IGF-I muy elevada: 1.066 ng/ml (+4,74DE) e IGFBP3: 8.09 mg/ml (+2.71DE). Tras suspensión del tratamiento debido al marcado incremento de IGF-I, los 6 primeros meses mantuvo velocidad de crecimiento de 7,2 cm/año con descenso marcado de IGF-I (367 ng/ml; +2DE) e IGFBP3 (643 mg/ml; +1.8DE), disminuyendo progresivamente a 3,09 cm/año durante el 2º semestre sin tratamiento y manteniéndose en los últimos 6 meses a 3,38 cm/año, con talla actual: 121,5 cm (-2,46DE) e incremento llamativo de BMI:22.73 y de grasa troncular y miembros superiores.

Conclusiones:

La haploinsuficiencia de IGF1R por delección completa de IGF1R en heterocigosis causa un fenotipo característico de SR-IGF1. El tratamiento con dosis bajas de rhGH normaliza la velocidad de crecimiento elevando notablemente la IGF-I circulante. Es necesario ponderar los posibles riesgos de dicho incremento con los beneficios del tratamiento en estos pacientes.

MP2d3-010

¿EXISTEN PARÁMETROS PREDICTIVOS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO?

A. Rodriguez Estevez ⁽¹⁾, C. Fernandez Ramos ⁽²⁾, L. Martinez-Indart ⁽³⁾, I. Rios Orbañanos ⁽¹⁾, B. Pacho del Castaño ⁽¹⁾, I. Rica Etxebarria ⁽¹⁾, A. Vela de Sojo ⁽¹⁾, G. Grau Bolado ⁽¹⁾, F.J. Nuñez Rodríguez ⁽²⁾, I. Diez López ⁽⁴⁾, A. Sarasua Miranda ⁽⁴⁾, E. Artola Aizalde ⁽⁵⁾, Cancela Muñiz ⁽⁵⁾, E. Blarduni Cardón ⁽⁶⁾, A. Eguiguren Rodríguez ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces; ⁽²⁾ Hospital Universitario de Basurto; ⁽³⁾ Unidad de Epidemiología Clínica Hospital Universitario de Cruces; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario de Alava; ⁽⁵⁾ Hospital Universitario de Donostia; ⁽⁶⁾ Hospital de Zumárraga, ⁽⁷⁾ Hospital de Mendaro.

Objetivos:

1-Describir la población con Retraso del Crecimiento Intrauterino (RCIU) en tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH) en nuestra Comunidad. 2-Valoración de la respuesta al tratamiento en función de distintas variables.

Pacientes y metodología:

Recogida de datos retrospectiva de los pacientes RCIU en tratamiento con GH. Fuente: protocolos de GH del Comité. Se excluyen niños afectos de síndrome de Silver-Russell. Descripción de variables categóricas (%) y continuas (media±DE). Comparación de diferentes variables y VC (prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis).

Resultados:

87 pacientes (43V, 44M) RCIU. Longitud al nacimiento (Ln) 42.9 ± 4.3 cm (-2.8 ± 1.2) y Peso (Pn) 2067.9 ± 638 gr (-2.1 ± 0.7 DE). Ninguno presentaba fenotipo peculiar y 5 referían retraso psicomotor. 31% pretérminos (<37 semanas de gestación). Talla diana en niñas 154.7 ± 4.7 cm (-1.5 ± 0.8 DE) y en niños 170.8 ± 4.5 cm (-0.9 ± 0.8 DE). 16 % presentaban antecedentes familiares de retraso puberal.

Evolución en DE de talla (T), peso (P), velocidad de crecimiento (VC), y edad ósea (EO por Greulich-Pyle) se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

	Inicio	1º año	4º año (n=20)
EC (años)	7.0 ± 2.4	8.3 ± 2.4	11.1 ± 2.3
EO (GP)	5.4 ± 2.6	6.8 ± 2.5	10.3 ± 2.3
DE Talla	-3.1 ± 0.6	-2.6 ± 0.7	-1.9 ± 0.7
DE Peso	-2.1 ± 0.6	-1.8 ± 0.5	-1.5 ± 0.5
DE VC	-1.4 ± 0.9	$+2.5 \pm 1.5$	$+1.6 \pm 1.7$
Dosis (mcg/Kg/d)	-----	34.0 ± 5.8	33.0 ± 4.4

Establecimos 3 grupos en función de la VC en el primer año de tratamiento :<1DE: n=17; 1.1-2 DE: n=14; >2.1 DE: n=56. Al comparar los 3 grupos no encontramos ninguna asociación con la talla paterna y materna, Ln y Pn, edad gestacional (pretérmino/a término), parámetros iniciales (talla, EC y EO, VC) ni con la dosis de GH, similar en los 3 grupos (34.5/35.1/33.6 mcg/Kg/d).

El grupo de niños con AF de talla baja (28%) tenía una talla inferior al inicio del tratamiento (-3.3 ± 0.6 versus -3.0 ± 0.5) -p>0.040- que el grupo con TF normal. Además la VC del primer año fue menor en este grupo aunque no alcanzó diferencias significativas (2.0 ± 1.7 versus 2.7 ± 1.4 DE) -p>0.081- .

Conclusiones:

1-La respuesta al tratamiento ha sido favorable con una ganancia de talla de 0.5 y 1.2 DE al año y 4 años de tratamiento. 2-No hemos encontrado parámetros predictivos de mejor respuesta al tratamiento con GH.

MP2d3-011

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI EN UN CENTRO DE REFERENCIA

I. Iglesias Rodríguez ⁽¹⁾, R. Corripio Collado ⁽¹⁾, J. Pérez Sánchez ⁽¹⁾, E. Gabau Vila ⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Unidad Genética Clínica, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción:

Desde el año 2000 está aprobado el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en el síndrome de Prader-Willi (SPW). Dicho tratamiento mejora la composición corporal, crecimiento, fuerza muscular y función pulmonar. Nuestro hospital es centro de referencia de SPW desde 1997.

Objetivo:

Analizar el efecto del tratamiento con GH en el crecimiento, talla final e índice de masa corporal (IMC) en los pacientes afectos de SPW de nuestro centro, así como sus posibles efectos adversos.

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con SPW de nuestro centro, nacidos entre 1980-2011. Se analizan talla y peso anualmente, desde su llegada al centro hasta la edad adulta. Con los datos antropométricos se calculan velocidad de crecimiento e IMC. Se comparó los pacientes afectos de SPW tratados con GH (dosis 0,03 mg/kg/día) con los no tratados. Se recogió la aparición o empeoramiento de escoliosis, hipotiroidismo, diabetes mellitus, apneas obstructivas y episodios fatales.

Resultados:

Se han analizado los datos de 25 pacientes (12 varones) de edad media 14,8 años (rango 1,28-35,2) de los cuales 15 han recibido GH. La talla final media de los 12 pacientes que ya la han alcanzado es de -1.58 ± 1.06 DE en el grupo de tratados (n=6) y de -2.88 ± 0.86 DE en los no tratados (diferencia -1,3; IC95%: -2,54 a -0,05). El IMC medio de los pacientes tratados con GH a los 18 años fue de 26.1 ± 4.2 Kg/m² y de los no tratados de 38.3 ± 10.7 Kg/m² (diferencia 12,1; IC 95%: 2,3-21,99). En el primer año de tratamiento se objetivó un incremento de la talla en los paciente tratados (n=15) en 0,65

DE (10,5 cm). Además 7 presentaban escoliosis pretratamiento y en 1 caso empeoró. De los 10 no tratados, 8 presentaban escoliosis. En ninguno de los pacientes que recibieron GH se objetivó aparición de hipotiroidismo, diabetes mellitus 2, apneas obstructivas ni episodios fatales. Uno no tratado presentó diabetes tipo 2.

Conclusiones:

Hemos objetivado una mejoría en la talla final e IMC sin complicaciones. La evidencia de un efecto beneficioso de GH en la mayoría de niños con SPW es tan fuerte que debería ser considerado en todos ellos, realizando un seguimiento multidisciplinar para minimizar los posibles efectos adversos.

Metabolismo y nutrición

MP2d3-012

PATRONES DE VARIACIÓN GENÉTICA EN LA REGIÓN PRADER-WILLI, ASOCIADOS A OBESIDAD INFANTIL SEVERA

P. Méndez Pérez⁽¹⁾, R. Rodríguez-López⁽²⁾, J. Sáenz⁽²⁾, J.M. Carbonell⁽²⁾, A. Margallo Balsera⁽²⁾, M. González-Carpio Serrano⁽²⁾, M. García de Cáceres⁽²⁾, T. Herrera Moreno⁽²⁾, P. Sánchez Giralt⁽³⁾, E. Galán Gómez⁽¹⁾, M. Núñez Estévez⁽¹⁾

⁽¹⁾ Departamento de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Infanta Cristina, Badajoz; ⁽²⁾ Hospital Infanta Cristina, Unidad de Genética, Badajoz; ⁽³⁾ Hospital Infanta Cristina, Servicio de Endocrinología, Badajoz

Introducción:

La susceptibilidad heredada a padecer obesidad severa y desde la infancia, se asocia progresivamente a la variabilidad interindividual de genes y regiones relacionadas con el sobrepeso. Los análisis de ligamiento a partir de los datos del proyecto HapMap se tornan esenciales para identificar las alteraciones funcionales, agentes causales de riesgos congénitos. Analizamos la región crítica del sín-

drome de Prader-Willi (15q11-q13), base molecular de las alteraciones neuroendocrinas que generan un sobrepeso grave en estos pacientes. Estudios recientes de asociación en el genoma completo (GWAS) señalan la capacidad deletérea de la variación de número de copias (CNVs) en esta región, por modificar su compleja regulación.

Pacientes y métodos:

Usando la plataforma Sequenom, hemos genotipado 49 SNPs contiguos en la región del síndrome de Prader-Willi, en 218 niños afectados de obesidad severa y que pertenecen a familias que refieren antecedentes de alto riesgo, así como en 198 controles.

Resultados:

Las diferencias en la distribución de los genotipos ($p = 0,00234$), los patrones de desequilibrio de ligamiento de la región y de la diversidad de sus haplotipos ($p = 0,0099$) identificaron perfiles comunes de susceptibilidad genética a la ganancia de peso desde la infancia.

Conclusiones:

La selección correcta de pacientes con sobrepeso de inicio temprano y familiar, maximiza el poder estadístico de los estudios de asociación y reduce el tamaño de la muestra precisa. Se ha atribuido una predisposición a desarrollar obesidad a la variación estructural (duplicaciones o delecciones polimórficas) de tres segmentos (de 2 a 23 Kb) localizados en esta región, que se encuentran y se superponen exactamente con el bloque 1 de desequilibrio en el que encontramos los SNPs de riesgo en nuestra serie. En base a estas CNVs se ha descrito la modificación de la expresión de ciertos genes de la región, mediante la interrupción de las secuencias codificantes, perturbando su regulación o alterando la dosis génica. Los análisis de CNVs pueden facilitar la comprensión de las bases genéticas de la obesidad y sugieren que la integración de estos datos con los de variantes tipo SNP, podrían aumentar la eficiencia de la investigación en la heredabilidad del sobrepeso grave.

PÓSTERS

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

Suprarrenales

P1d2d3-001**ASOCIACIÓN DE ACALASIA, ALACRIMIA Y SÍN-****DROME DE ADDISON. SÍNDROME DE ALLGROVE**

N. Gilabert Martínez⁽¹⁾, S. De Murcia Lemaüviel⁽¹⁾, C. Buhedo Gordillo⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital de Cartagena, Murcia; ⁽²⁾ Hospital de Torrevieja, Alicante

Introducción:

El síndrome de Allgrove (o triple A) es una causa rara de insuficiencia suprarrenal transmitida por herencia autosómica recesiva. Fue descrita por primera vez en 1978 por Allgrove y consiste en la triada de acalasia, alacrimia e insuficiencia suprarrenal. Consideramos de interés científico el caso clínico que presentamos por la baja frecuencia de este síndrome y la forma de presentación.

Caso clínico:

Paciente de 10 años que acude a la consulta de Endocrinología Infantil por hiperpigmentación cutánea, sobre todo en nudillos, de 2 años de evolución. Peso < P3 y talla en P10. Como antecedentes destaca una acalasia del cardias diagnosticada a los 5 años que precisó dilatación y alacrimia desde el nacimiento. Presenta problemas odontológicos por maxilar inferior pequeño. Inteligencia y desarrollo psicomotor normal. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal se solicita test de ACTH que muestra ACTH basal > 1250 pg/ml (muy elevada) y pico de cortisol máximo de 1.28 µg/dl (muy bajo). Se inició tratamiento con hidrocortisona a dosis sustitutiva (15 mg/m²/día). Se realiza estudio con electromiografía y ecocardiograma normal y estudio oftalmológico que confirma alacrimia y fondo de ojo normal. Presenta evolución favorable con mejoría de la hiperpigmentación y la astenia. No ha presentado

déficit de mineralocorticoides hasta el momento. Se realizó estudio genético que confirmó el síndrome por homocigosis en la mutación NM_015665.5:c.133 I + I G>A (locus 12q13) siendo ambos padres portadores de dicha mutación.

Conclusiones:

Se debe sospechar síndrome de Allgrove ante la asociación de dos o más síntomas principales. El pronóstico es variable y la clínica heterogénea pudiendo asociar polineuropatía sensitivo-motora, alteraciones del sistema nervioso autónomo a varios niveles, demencia severa y atrofia óptica. La glándula suprarrenal de los pacientes con síndrome triple A no presenta defectos en el receptor de ACTH ni anticuerpos contra el mismo, por lo que la insuficiencia suprarrenal se debe a una disfunción en la misma con atrofia cortical. La mayoría de pacientes presentan un déficit aislado de glucocorticoides pero alrededor del 15% presentan déficit progresivo de mineralocorticoides asociado.

P1d2d3-002**FORMAS INFRECUENTES DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA EN LA INFANCIA. CASUÍSTICA DE UN HOSPITAL TERCARIO EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS**

A.C. Barreda Bonis, J. Guerrero-Fernández, L. Salamanca-Fresno, M.A. Molina Rodríguez, R. Gracia-Bouthelier, I. González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid

Introducción:

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) en la infancia se debe generalmente a defectos congénitos de la esteroidogénesis (hiperplasia suprarrenal congénita -HSC-) o tienen un origen yatrogénico.

Son escasas las casuísticas que valoran etiologías minoritarias como las formas autoinmunes, la resistencia corticotropa u otros defectos genéticos.

Objetivos, material y métodos:

Revisión de los casos de ISP, excluyendo HSC y yatrógenas, diagnosticados en nuestro Servicio en los últimos 25 años. Se recogen los siguientes datos: edad (0-18 años), etiología, clínica y hallazgos analíticos al debut, y evolución.

Resultados:

Encontramos 13 casos de ISP: 5 casos (38%) de etiología autoinmune, 3 (23%) adrenoleucodistrofias ligadas al X, 2 (15%) resistencias a la ACTH - uno confirmado genéticamente-, 2 mutaciones del gen DAX1 (15%) y un paciente con síndrome de Allgrove. Dos de las adrenalitis autoinmunes podrían formar parte de un síndrome poliglandular. La edad media de diagnóstico fue 6.3 años (mediana 7, rango 0-16.8). Desde el punto de vista clínico el debut fue agudo (crisis suprarrenal) en 9 casos: síntomas digestivos con astenia en 6 pacientes, hipotensión en 5 y convulsiones en 3 (dos hipoglucémicas y una hiponatremia); los 4 restantes debutaron insidiosamente (adrenoleucodistrofias y seguimiento de posible síndrome poliglandular). La hiperpigmentación estuvo presente en el 76%. La hipoglucemia estuvo presente al inicio en 6 casos (46%), la hiponatremia en 10 (76%), la hipertirotassemia en 4 (30%) y acidosis metabólica en 1 caso (7%). El déficit gluco y mineralocorticoideo estuvo presente en aquellas ISP de origen autoinmune (excepto un caso de reciente diagnóstico) y en los casos de mutación de DAX1. El nivel de ACTH al debut superó el valor de 1.000 pg/ml en 9 casos (70%), no lográndose su normalización durante la evolución.

Conclusiones:

- La principal etiología de ISP, excluyendo hiperplasia suprarrenal congénita y formas yatrógenas, es la autoinmune.
- La sospecha clínica de ISP debe estar presente ante cuadros de hipoglucemia e hiponatremia severas y persistentes.
- Durante la terapia sustitutiva corticoidea la normalización de la ACTH no debe ser el objetivo.

P1d2d3-003

FORMAS INUSUALES DE PRESENTACIÓN DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA (ISP)

M. Chueca Guindulain, N. Lecumberri García, A. Sastibeltza Zabaleta, S. Aguilera Albesa, S. Berrade Zubiri, M. Oyarzabal Irigoyen

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Los estudios demuestran que más del 40% de ISP se diagnostican de forma tardía y que su sintomatología no ha sido sospechada.

Objetivos:

Presentar 3 casos de ISP de escasa prevalencia.

Pacientes:

Caso 1: Varón 14 años deportista, remitido por hiperpigmentación generalizada y progresiva desde los 6 años. No astenia, ni pérdida de peso. Peso, Talla y TA normal. Hiperpigmentación generalizada, mayor en mamilas, nudillos, rodillas, codos, y genitales. Análisis: tiroides normal, Cortisol 2.58 µg/dL, Corticotropina, 2333 ng/L, Aldosterona 46 ng/L, ARP 3.7, 17OH-Progesterona normal, Androstendiona 0.6 µg/L, DHEA-S 22.8 µg/dL. **Sospecha déficit familiar glucocorticoides/resistencia ACTH.** Análisis genético receptor ACTH (-).

Caso 2: Varón 7 años, remitido de Neuropediatría por deterioro visual y auditivo hace 5 meses con estrabismo divergente, diplopia y dificultad para la lectura; mal control motor; alteración del comportamiento. Peso, talla y TA normales. Coloración de piel morena (racial) con hiperpigmentación mayor en mamilas, nudillos, rodillas, codos, y genitales. Analítica: Cortisol basal 3.7 µg/dL. 17OH-Progesterona 0.9 µg/dL. DHEA-S 1.38 µg/dL. ACTH 3060 ng/L. Aldosterona 53 ng/L. Renina 16 ng/L. RM cerebral: desmielinización de sustancia blanca parieto-occipitales. Diagnóstico de sospecha **Adrenoleucodistrofia ligada al X**, confirmada con Aumento de AGCML en sangre y mutación p(R660W)c(1978C-T).

Caso 3: Niña 12 años que acude a urgencias por vómitos y dolor abdominal. Refiere astenia, anorexia y pérdida de peso hace 3 meses, motivo por el que se controla en Psicología con diagnóstico de Trastorno de ansiedad-depresión. AP: Dermatitis atópica. AF: madre y rama materna patología tiroidea. Exploración: decaimiento, debilidad muscular, hiperpigmentación cutánea. Analítica: Glucosa 55 mg/dl, Na 133 mmol/l; K 3,8 mmol/l, pH 7,33; HCO₃ 14,8 mmol/l; Cortisol basal 3,73 µg/dl, ACTH 380 ng/l, Aldosterona 10 pg/ml, Ac anticápsula suprarrenal (1:20 positivo). TSH 6,5, FT4 1,2, Ac antitiroglobulina 155,7 UI/ml (0-115). AntiGAD y AntilA2 positivos sin clínica de diabetes. **Sospecha de S. poliglandular A-I tipo 2.**

Conclusiones:

Llamamos la atención sobre la vaguedad de los síntomas de los casos presentados, que originan con frecuencia enfoques diagnósticos erróneos y tardíos. La enfermedad de Addison implica seguimiento a largo plazo por la asociación de otras endocrinopatías. En todos ellos el tratamiento es de urgencia vital.

P1d2d3-004**CASO ÍNDICE: ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA A X: ESTUDIO GENÉTICO Y BIOQUÍMICO FAMILIAR**

L. Rey Cordero, Melcón Crespo Cristina, Chamorro Martín Jose Luis, González Lestón Domingo.

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es una enfermedad peroxisomal, producida por el acúmulo anómalo de ácidos grasos de cadena muy larga en los peroxisomas, debido al defecto de la proteína ALDp, codificada por el gen ABCD1. Puede afectar el cerebro, médula espinal, glándulas adrenales y testes.

Caso índice:

Varón 4 años 3 meses. Antecedentes familiares: hermano de 10 años asmático. Antecedentes personales: Ingresos previos por laringoqueobronquitis y sepsis sin confirmación microbiológica.

Ingresa en UCIP por vómitos, afectación del estado general, hipoglucemia, hiponatremia e hipotensión. Coloración oscura de la piel. Analítica: ACTH 3534 pg/mL; Cortisol 2,6 μ g/dL. Resonancia cerebral, estudio neurofisiología, morfológico de adrenales: normales. Ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML): sugestivos de adrenoleucodistrofia ligada a X.

Rehistoriando antecedentes familiares:

- Rama materna: Tres hermanos varones de bisabuela con hiperpigmentación cutánea, fallecidos en edad temprana. Primo segundo de la madre: fallecido de enfermedad neurodegenerativa.

- Hermano de 10 años: Asmático. No ingresos. Refieren no síntomas neurológicos ni endocrinológicos, salvo hiperactividad. Exploración física: Hiperpigmentación. Desarrollo ponderoestatural normal para su edad. Analítica: ACTH: 577 pg/mL. Cortisol basal: 8 μ g/dL. AGCML: perfil sugestivo de adrenoleucodistrofia. Resonancia cerebral: afectación corticoespinal bilateral, de predominio izquierdo.

Estudio del gen ABCD 1 de madre y ambos hermanos: Mutación P543L.**Tratamiento de ambos pacientes:**

Fludrocortisona e hidrocortisona, dieta exenta en AGCML y aceite de Lorenzo. Se inicia búsqueda de donante de médula no emparentado. Evolución: ambos hermanos afectos de insuficiencia suprarrenal. Caso índice: no sintomatología neurológica. Hermano de 10 años: trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Afectación en estudios de imagen por el momento no progresivo.

Conclusiones:

Patología poco frecuente con estudio genético accesible. La instauración precoz del tratamiento con dieta exenta de AGCML y aceite de Lorenzo y trasplante de médula ósea puede prevenir el avance de la sintomatología neurológica.

P1d2d3-005**FEOCROMOCITOMA: CAUSA ENDOCRINOLÓGICA DE HTA Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA EN LA INFANCIA**

M. López García, M. Cristina Ontoria Betancort, J.L. Castellano Pérez, R. López Almaraz, M.N. González Bravo, J.P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Introducción:

El feocromocitoma es una neoplasia derivada de la médula suprarrenal rara en la infancia, que aparece de forma aislada o formando parte de síndromes (MEN 2, von Hippel-Lindau...). Su sintomatología deriva de la hipersecreción de catecolaminas, siendo una de sus complicaciones la miocardiopatía dilatada. En niños hay una mayor incidencia de tumores bilaterales.

Caso clínico:

Paciente varón de 9 años remitido desde Oftalmología para estudio de una retinopatía hipertensiva grado IV. Presenta desde hace un año cefalea frontal y periorbitaria, de intensidad moderada, con pérdida ponderal de 4 Kg, hiporexia, astenia y sudoración intermitente. Asocia cifras de tensión arterial elevadas.

Exploración física:

Peso 29 Kg (P 10), talla 136 cm (P 10), IMC 15.68 (P 15), TAS 120 mmHg (P 97), TAD 80 mmHg (P 97). Palidez cutánea. Efélides y nevus menores de 0.5 cm en toda la economía corporal.

Pruebas complementarias:

M.A.P.A: TAS media 149 mmHg (P >99), TAD media 108 mmHg (P > 99). Sangre: ECA 85 U/L, actividad renina basal 2.43 ng/mL/h, aldosterona basal 268 pg/mL. Orina 24 horas: catecolaminas: noradrenalina 4.703 mcgr, adrenalina y dopamina normales, ácido vanilmandélico 28.5 mg, ácido homovalínico 5.43 mg. Ecografía abdominal e iRM: dos imágenes nodulares en la suprarrenal derecha y otra en la izquierda, sugestivas de feocromocitoma bilateral. Estudio de extensión (TC corporal total, MIBG-I123 e iRM cerebral): negativo. Estudio genético de von Hippel-Lindau: Heterocigosis p.Thr124Ile (p.T124I).

Evolución:

Se inicia preoperatoriamente alfa-bloqueo con fenoxibenzamina. Coinciendo con una infección

respiratoria alta por VRS, presenta cuadro de dolor abdominal intenso y hematuria, ingresando en UCIP. Se evidencia un infarto renal y cerebral, así como trombosis en el ventrículo izquierdo, secundarios a una miocardiopatía dilatada debida a la toxicidad adrenérgica del feocromocitoma. Fallece en el postoperatorio precoz tras suprarreñalectomía bilateral, en el contexto de un shock cardiogénico y hemorrágico.

Comentarios:

1. El feocromocitoma es una neoplasia endocrina que, aunque rara en la infancia, debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de la HTA en la edad pediátrica. 2. Ante este hallazgo diagnóstico, resulta importante realizar una valoración cardiológica sistemática dada la posibilidad de complicaciones graves como en nuestro caso.

P1d2d3-006

TUMORES CÓRTICOADRENales: ESTUDIO DE 7 PACIENTES PEDIÁTRICOS

L. Bilbao Gassó, D.M. Bareño Campos, M. Clemente León, D. Yeste Fernández, M. Gussinyer Canadell, A. Carrascosa Lezcano

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción:

Los tumores córticoadrenales aunque tienen una baja prevalencia en la edad pediátrica, deben considerarse en el diagnóstico diferencial del niño que manifiesta clínica de hiperandrogenismo y/o hiper cortisolismo, especialmente cuando su inicio y progresión es rápido.

Pacientes y método:

Análisis retrospectivo de las características clínicas, de la forma de presentación, de las alteraciones hormonales, del tamaño del tumor, de la histología y la evolución de 7 pacientes diagnosticados de tumor córticoadrenal (3 hombres y 4 mujeres). La edad media al diagnóstico fue de 4,2 años (rango 14 meses -10 años). La forma de presentación fue: virilización rápida e intensa en 4 pacientes, síndrome de Cushing en 2 pacientes y metrorragia en una niña de 8 años. El diagnóstico se estableció mediante prueba de imagen (ecografía y/o RM abdominal) en todos ellos. Las concentraciones plasmáticas de los andrógenos suprarrenales estaban muy aumentadas en cuatro pacientes : testosterona media de 259,6 ng/dl (rango 109,1 – 436ng/dl), androstendiona media de 339,4 ng/dl (rango 100-605 ng/dl) y DHEAS media de 228,3 ug/dl (rango 19,3-673 ug/dl) ; en dos pacientes la cortisoluria elevada fue la única alteración hormonal documentada, y en la paciente que debutó con metrorragia la concentración plasmática de estradiol fue de 231 pg/ml y de testosterona 274 ng/dl. Todos los pacientes

estuvieron sujetos a exéresis quirúrgica del tumor que transcurrió sin complicaciones operatorias. Un paciente con extensión tumoral a vena cava inferior tuvo una evolución desfavorable, siendo *exitus*. El tamaño medio tumoral fue de 3,9 cm (rango 2,5-5 cm). La anatomía patológica confirmó 5 carcinomas (tumores secretores de andrógenos suprarrenales) y 2 adenomas (secretores exclusivos de cortisol).

Conclusiones:

La virilización y el síndrome de Cushing son la forma de presentación más frecuente de los tumores córticoadrenales. En nuestra serie, el perfil secretor hormonal de los adenomas se limita a un incremento de cortisol, mientras que los tumores virilizantes con elevación de andrógenos suprarrenales corresponden a carcinomas.

P1d2d3-007

ADENOMA SUPRARRENAL VIRILIZANTE EN PACIENTE CON MUTACIÓN TP53

M.P. Bahillo Curieles⁽¹⁾, M.P. García Gutiérrez⁽¹⁾, J.C. Hernando Mayor⁽²⁾, F. Hermoso López⁽¹⁾, R.C. Ribeiro⁽³⁾, M.J. Martínez Sopena⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ⁽²⁾ Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, ⁽³⁾ St Jude Children's Research Hospital, Memphis, EE.UU.

Introducción:

Los tumores adrenocorticales son raros en la infancia, y en la mayoría de los casos cursan con clínica de virilización. La resección quirúrgica completa es la base del tratamiento y uno de los factores pronósticos más importantes, junto con el tamaño tumoral.

Caso clínico:

Niña remitida a los 7 años 7 meses por pubarquia, axilarquia y sudoración apocrina iniciada a los 6 años 11 meses. Ausencia de antecedentes personales de interés. Antecedentes en rama materna de neoplasias de mama, útero y cerebral.

Exploración física:

Talla 136,1 cm (+1,93 DE); IMC: 18,79 kg/m² (+0,64 DE). Tensión arterial normal. Vello pubiano y axilar estadio Tanner II-III, con ausencia de desarrollo mamario; resto de la exploración normal.

Exploraciones complementarias:

Edad ósea 12 años (TW2RUS). Analítica sanguínea: Testosterona total: 1,28 ng/ml (0,06-0,2), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) 5,41 mcg/ml (0,18-1,6), androstendiona 7,40 ng/ml (0,13-1,24), ACTH 67,17 pg/ml (< 59,3), con resto de sistemático, bioquímica y hormonas sexuales y suprarrenales normales. Test ACTH: 17 OH progesterona y 11 desoxicortisol basales, 1,08 ng/ml y 2.8 ng/ml respectivamente; a los 60 minutos: 17 OH proges-

terona, 8 ng/ml; 11 desoxicortisol 5.2 ng/ml. Cortisol libre urinario normal. Ritmo de cortisol y ACTH normales. TAC abdominal: Masa retroperitoneal en glándula suprarrenal derecha de 5,4 x 5 x 5,6 cm, con impronta en vena cava inferior. Ante diagnóstico de masa suprarrenal virilizante se realizan marcadores tumorales, catecolaminas en orina y estudio de extensión, siendo negativos. Se realiza tratamiento perioperatorio con hidrocortisona y exéresis quirúrgica completa de la masa (92 g). Se envía muestra al Registro Internacional de Tumores Suprarrenales (IPACTR-2); el estudio anatopatológico ha sido compatible con adenoma suprarrenal y el estudio genético muestra la mutación TP53 R273H en células somáticas. La evolución clínica es favorable con: normalización hormonal a la semana, RMN a los 6 meses sin recidiva y enlentecimiento del desarrollo puberal y del ritmo de crecimiento.

Conclusión:

Debido a la baja prevalencia de los tumores adrenocorticales, la creación de un Registro ha permitido conocer más datos clínicos y evolutivos sobre los mismos, así como la contribución de ciertos genes en su etiopatogenia.

P1d2d3-008

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE DOS CASOS DE TUMOR ADRENOCORTICAL.

E. Pozo García, M. González García, M. Álvarez Polo, M. Rivero Falero, J.M. Rial Rodríguez

Hospital N^a S^a Candelaria, Servicio de Pediatría, Tenerife

Introducción:

Los tumores de la corteza suprarrenal son poco frecuentes en la infancia, con una prevalencia de 0,4 casos/millón, predominando en menores de 4 años, en el sexo femenino y siendo su forma de presentación habitual la virilización, aunque ocasionalmente se dan signos y síntomas por exceso de glucocorticosoides. Algunos tumores de la corteza suprarrenal pueden asociarse a síndromes (Li Fraumeni, Beckwith Wiedeman). El diagnóstico diferencial se establece con otros cuadros de hiper-androgenismo, como la hiperplasia suprarrenal congénita o los tumores gonadales. Presentamos dos pacientes con hiperandrogenismo ocasionado por tumores adrenocorticales.

Casos clínicos:

Caso 1: Paciente mujer de 9 años y medio que presenta desde los 7 años vello púbico, acné facial y seborrea. Menarquia materna a los 9 años. A la exploración se aprecia pubarquia Tanner 4, acné facial y en esclavina, sin telarquia. Los niveles de DHEAS se encontraban muy elevados para su edad y estadio puberal. En la TAC se evidenció

masa suprarrenal izquierda 6,6 x 4,7 cm, con componente graso e hipovascular tras el contraste. Se realiza extirpación completa vía laparoscópica sin incidencias. El diagnóstico anatopatológico fue de adenoma suprarrenal izquierdo. Los valores hormonales se normalizaron tras la intervención.

Caso 2: Paciente mujer de 16 meses que presenta desde los 7 meses de vida vello público. Hipotiroidismo no filiado en rama materna. Clínicamente presenta pubarquia Tanner 3. Los niveles de DHEA-S superaban los 800 mcg/dl. La TAC mostró una masa suprarrenal izquierda de 5 x 5 cm multilobular que rechaza estructuras sin invadirlas. Se realiza la extirpación por laparotomía sin complicaciones. El diagnóstico anatopatológico fue de carcinoma suprarrenal izquierdo. En el seguimiento mantiene cifras hormonales dentro de la normalidad, sin recurrencia del tumor en los cinco años siguientes.

Conclusiones:

Los tumores adrenocorticales son una patología poco frecuente, que es preciso sospechar en los casos de hiperandrogenismo. Los valores extremadamente elevados de los andrógenos suprarrenales obligan a realizar exploraciones adicionales (TAC; RNM) para localizar la tumoración. La extirpación radical y un seguimiento riguroso son necesarios, dado el pronóstico incierto de estos tumores.

P1d2d3-009

HIPERPLASIA LIPOIDEA CONGÉNITA: ENTIDAD DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO QUE ES NECESARIO SOSPECHAR

A. M^a Ortega Morales, A Ruiz López, R. Romero García, E. Narbona López, M^a J. Miras Baldo, J. M. Fernández García

UGC Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Introducción:

La hiperplasia lipidea congénita es una forma rara de hiperplasia suprarrenal congénita en la que se afecta la proteína STAR encargada del transporte de colesterol en la membrana mitocondrial de la célula esteroidogénica. Produce un acúmulo de colesterol que es tóxico para la célula produciendo citolisis e insuficiencia suprarrenal aguda en los primeros días de vida. Existe un déficit total de la esteroidogénesis: mineralcorticoide, glucocorticoide y androgénico.

Caso clínico:

Mujer de raza negra recién nacida con 12h de vida que ingresa en Neonatología desde la Unidad de Obstetricia por posible crisis de atragantamiento con hipotonía. No antecedentes obstétricos, perinatales ni familiares de interés salvo madre AgSVHB positivo. Dos hermanos, uno varón y otro mujer, sa-

nos. A la exploración no se observan alteraciones evidentes. Durante su ingreso en sala se detectó hiponatremia, hiperpotasemia e hipoglucemias y se observa una deshidratación moderada a la exploración que no se corrige con fluidoterapia. Resto de exploración normal con genitales femeninos normales. Se desconoce hiperpigmentación. Se sospecha hiperplasia suprarrenal congénita por lo que se inicia estudio:

- Eje suprarrenal: Descenso de Cortisol, aldosterona, 17OH progesterona, DHEAs y androstendiona. Aumento de ACTH y ARP.
- Despistaje genético formas más frecuentes HSC: Mutación p.Val1281Leu en la posición 844 del exón 7 del gen CYP21A2 en heterocigosis. No responsable de clínica
- Anticuerpos anticapsula suprarrenal negativos.
- RMN abdominal: Glándulas suprarrenales normales.
- Análisis de los genes MC2R (receptor ACTH), MRAP (proteína asociada al receptor), StAR, CYP11A1 (colesterol desmolasa): Mutación en Homocigosis de la proteína StAR a nivel del primer nucleótido del intrón 4: cambio de G por A (c.466-1G>A homo)

Se inicio tratamiento sustitutivo con fludrocortisona, hidrocortisona y suplemento de ClNa con normalización de las cifras de sodio, potasio, glucemia y ACTH. Actualmente pendiente de estudio de familiares con buena evolución en seguimiento por Atención Temprana y Endocrinología Pediátrica.

Conclusión:

Gran dificultad en el diagnóstico en nuestro caso debido a la normalidad de los antecedentes familiares y a la baja prevalencia de la alteración. Sospechar ante la presencia de signos de insuficiencia suprarrenal con déficit manifiesto de todos los productos de la esteroidogénesis y aumento de ACTH.

P1d2d3-010 CALCIFICACIONES SUPRARRENALES BILATERALES. ¿ES NECESARIO REALIZAR SEGUIMIENTO EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS?

M.J. Olmos Jimenez, E. Bragado Alcaraz, F. Chicanzo Marín, C. Contessotto Spadetto, J. Valverde Molina, P. Díez Lorenzo

Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia

Introducción:

La presencia de calcificaciones suprarrenales unilaterales es un hallazgo accidental relativamente frecuente. Menos común es encontrar ambas suprarrenales calcificadas en pacientes asintomáticos. No existen directrices acerca de que pruebas

complementarias se deben realizar a estos pacientes, ni con qué frecuencia. Presentamos el caso de un paciente de 5 años asintomático con ambas suprarrenales calcificadas y una actividad de renina plasmática elevada.

Caso clínico:

Niño de 5 años sin antecedentes familiares de interés que consulta por calcificaciones suprarrenales bilaterales detectadas de forma accidental al realizar Rx de tórax por síndrome febril. Aporta TAC abdominal donde informan de calcificación intensa, gruesa de ambas glándulas suprarrenales, que ocupan prácticamente la totalidad del parénquima. El paciente se encuentra asintomático, no refiere astenia, ni pérdida de peso, TA normal y sin hiperpigmentación cutánea. Entre los antecedentes personales destaca historia compatible con sufrimiento fetal: RPT 36+5 sem. PRN 2.900 gramos. Vuelta de cordón. Apgar 3/7/8. Hipotonía y pobre reflejo de succión al nacimiento, recibió alimentación por sonda los primeros días de vida. Ictericia que precisa fototerapia 5-6 días. En contraposición posee informe de ecografía abdominal realizada a los 3 meses que informa de glándulas suprarrenales normales. Exploraciones complementarias: iones, función renal y hepática normal. Mantoux negativo. Hemograma normal. Test de synacthen cortisol basal 19.6 mcg/dL, cortisol a los 30 minutos 24.9 mcg/dL y 60 min 34.6 mcg/dL. ACTH 20.1 pg/ml, Aldosterona 146 pg/ml y actividad de renina plasmática 12.7 ng/ml/h (VN 0.8-2.1)

Conclusiones:

Aunque nuestro paciente se encuentra asintomático llama la atención la presencia de una actividad de renina plasmática elevada, que podría considerarse un marcador precoz de fallo suprarrenal. En la literatura se describen pacientes con calcificaciones suprarrenales en edad escolar diagnosticados a raíz de crisis suprarrenales. Aunque no existen protocolos acerca del seguimiento de estos pacientes, consideramos que ante un hallazgo de este tipo debe realizarse un seguimiento clínico estrecho y dar a la familia información escrita acerca de los síntomas y actitud a seguir en caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal.

Gónadas

P1d2d3-011 NUESTRA POBLACIÓN CON PUBERTAD TEMPRANA

G. Grau Bolado, S. Rubio Marcos, A. Aguayo Calzada, A. Rodríguez Estevez, A. Vela Desojo, I. Rica Etxebarria

Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

La pubertad temprana (PT) en niñas es una variante considerada normal de inicio de desarrollo puberal progresivo entre los 8 y 10 años. En la actualidad existe una demanda por parte de algunas familias y pediatras de atención primaria para frenar la pubertad en estas niñas, en base a una supuesta mejoría de su talla final.

Objetivos:

Valorar la talla final (TF) y la edad de la menarquia en un grupo de niñas con PT. Comparar si hay diferencias con un subgrupo en el que se indicó tratamiento para frenar la pubertad.

Pacientes y método:

Hemos incluido a 77 niñas con diagnóstico de PT que consultaron por sospecha de pubertad precoz en un hospital terciario entre los años 2000-2010. Valoramos datos clínicos y antropométricos (Orbe-gozo 2004) en endocrinología pediátrica y/o atención primaria. Se comparó TF vs. talla diana (TD) y se valoró la edad de menarquia. Un subgrupo (n=11) recibió tratamiento con análogos de Gn-Rh (60 µg/kg/28 días) durante 18,5 meses por "inmadurez psicológica".

Resultados:

La edad media en la 1^a consulta fue 8,5 años, con una talla en 0.9 SDS y un avance medio de la EO de 1,1 años. La TD media de este grupo era 160,5 cm y la TF media alcanzada fue 159,6 cm. La edad media de la menarquia fue 10,7 años. Al comparar el subgrupo de niñas que fueron tratadas frente al resto, encontramos un retraso en la edad de menarquia entre las primeras sin cambios en la TF.

	No tratadas			Tratadas			U Mann-Whitney
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Edad consulta (años)	63	8,5	1,6	11	8,2	1,3	ns
SDS talla inicio	64	0,8	1,1	11	1,3	1,5	ns
EO inicio (años)	54	9,4	1,7	11	10,7	2	ns
Talla diana (cm)	40	160,8	3,7	8	159	5,6	ns
Talla final (cm)	63	159,3	6,4	11	161	6,7	ns
Edad menarquia (años)	51	10,6	0,8	10	11,5	0,6	0,005

Conclusiones:

Las niñas con pubertad temprana sin tratamiento alcanza su TD. La edad de la menarquia está situada en límites de normalidad para nuestra población.

Las niñas tratadas por "motivos psicológicos" retrasan su edad de menarquia e igualmente alcanzan su TD.

P1d2d3-012

SÍNDROME DE LA CHAPELLE

C. Bezanilla López ⁽¹⁾, *D. Natera de Benito* ⁽¹⁾, *L. Izquierdo López* ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid; ⁽²⁾ Centro de Investigaciones Genéticas. Madrid

Varón de 13 años y 10 meses remitido a Endocrinología Infantil por obesidad. Sin antecedentes de interés. Pesa 103,8 kg y mide 166,5 cm (+0.38DS) con IMC de 37.38 (+4.47DS) y acantosis severa. Fenotipo masculino normal con Tanner G2 (testes: 4 ml) P3 A+, con pene bien conformado sin alteraciones. No ginecomastia ni afectación de capacidad intelectual. Se realiza estudio hormonal por retraso puberal y posibles alteraciones metabólicas asociadas a obesidad. Se objetivan niveles bajos de testosterona total y libre, y anormalmente elevados de gonadotropinas para Tanner observado. Ante sospecha de hipogonadismo hipergonadotropo se realiza cariotipo con resultado de 46 XX. Tras confirmación, en estudio con PCR se demuestra presencia de translocación de región SRY del cromosoma Y paterno al cromosoma X paterno, estableciéndose diagnóstico de síndrome de la Chapelle o varón XX. Se inicia inducción puberal con testosterona con buena respuesta clínica, sin efectos adversos. Actualmente, con 17 años, pesa 80 kg y mide 171.8 cm, con IMC de 27.34 (+1.46DS). Presenta Tanner G2 P4A++, con pene adulto bien conformado. Refiere libido y erecciones.

El síndrome de varón XX ó síndrome de la Chapelle es una alteración de la diferenciación sexual que afecta a 1/20.000 hombres y representa el 2% de los casos de infertilidad masculina. El fenotipo más frecuente es el de varón normal con testículos pequeños, pero también puede presentarse como un varón con genitales ambiguos e incluso feminización. De forma constante cursa con atrofia testicular y azoospermia con infertilidad; en ocasiones asocia ginecomastia, obesidad o fallo de descenso testicular. El cociente intelectual es normal. El 80-90% de los casos son SRY-positivos, pero en un 10-20% de casos no existe gen SRY, presentando éstos alteraciones más severas del desarrollo sexual. No está indicada la biopsia testicular, basta con diagnóstico citogenético. Se debe realizar diagnóstico diferencial con Klinefelter. Aunque la mayoría son esporádicos, se han publicado casos familiares. El tratamiento indicado es testosterona IM, para evitar las consecuencias del déficit hormonal. El pronóstico, a excepción de la infertilidad, es excelente.

P1d2d3-013

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN TRES NIÑOS ADOPTADOS

M.C. Sánchez Garre, S. Grau Montero, M.V. Marcos Salas

Consorci Sanitari de Terrassa

Introducción:

La incidencia de pubertad precoz (PP) en niños adoptados es mayor que en la población nativa. La frecuencia es más alta en niñas adoptadas que

en niños. Aunque se desconocen los mecanismos responsables del desarrollo puberal precoz en estos niños, se han implicado factores genéticos, país de procedencia, edad de adopción, desnutrición previa con rápida ganancia ponderal posterior a la adopción, respuesta al estrés y exposición a disruptores endocrinos. En la mayoría de los casos descritos, la PP es idiopática. Dada la baja incidencia referida de esta patología en varones, presentamos 3 niños adoptados con PP y diagnosticados en los años 2010 y 2011.

Comentarios:

La edad real de los niños adoptados puede ser un problema a la hora de realizar un diagnóstico exacto de PP.

Pacientes	1	2	3
País de adopción	Venezuela	Congo	Etiopia
Edad adopción	5 ^{10/12} años	2 ^{8/12} años	4 años
T / P / IMC cm / kg / kg/m ²	-	93 / 15 / 17,3	105 / 15 / 13,6
Edad (años)	6	5 ^{5/12}	7 ^{5/12}
T / P / IMC	115,6 / 22,5 / 16,8	122,7 / 29 / 19,2	135 / 36,4 / 19,9
Volumen testes (cc)	2 / 2	2 / 2	3 / 3
Edad (años)	10	7 ^{3/12}	7 ^{11/12}
T / P / IMC	142 / 41,4 / 20,5	135 / 40,4 / 22,1	138,8 / 35,4 / 18,3
Tanner	4	1	1
Volumen testes	15 / 20	4 / 5	4 / 4
Edad ósea	16	10	9
LH basal / pico	No realizado	0,58 / 17,6	0,82 / 13
Resonancia craneal	Normal	Normal	Normal
Tratamiento	No	Triptorelin	Triptorelin

En los tres casos se ha descartado patología orgánica.

Ninguno de los pacientes descritos presentaba un retraso pondoestatural en el momento de la adopción aunque dos de ellos experimentaron un importante aumento ponderal posterior a ella.

Evitar una rápida ganancia ponderal con una ingesta calórica apropiada puede disminuir el riesgo de PP de los niños adoptados.

P1d2d3-014

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG: 2 FORMAS DE PRESENTACIÓN, DISTINTA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

M.d. González Castillo, M.^a. Doyle Sánchez, C. Sánchez González, R. Ruiz Cano, M.^aJ. Martínez García, J. Gonzálvez Piñera

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Los tumores de Células de Leydig (CL) son infrecuentes en la infancia, representando el 2% de todos los tumores testiculares. Pueden aparecer a cualquier edad, siendo más frecuentes entre los 5 y los 10 años. Menos de la mitad de los casos, presentan manifestaciones endocrinas, siendo la más frecuente la pubertad precoz. A continuación exponemos 2 casos diagnosticados en nuestro centro:

Caso 1:

Niño de 7 años con aumento de tamaño testicular derecho de 15 días de evolución, indoloro, no eritema ni signos flogóticos. Refieren traumatismo en región inguinal superior derecha en días previos. Testes: Dcho 3 ml, Izdo 2 ml, pene prepupal, resto de exploración física normal. Eco-doppler: tumoralización intratesticular sólida de 4mm con aumento de la vascularización. LH<0.1mUI/ml, FSH 0.55mUI/ml, T<0.2ngr/ml, DHEA-S 0.55mcg/ml, βHCG<0.6mUI/mL, α-FP 1.3ng/mL, resto normal. Eco abdominal: no adenopatías retroperitoneales ni lesiones hepáticas. Rx de tórax normal. TAC abdominopélvico: normal. Se realiza biopsia excisional en cuña con control ecográfico en 1/3 medio testicular y reintegración del teste a escroto. Biopsia intraoperatoria compatible con hiperplasia de CL. Ecografías posteriores normales.

Caso 2:

Niño de 5 años y 5 meses remitido por pubarquia desde hace 6 meses. Aumento de tamaño del pene desde los 3 años, más marcado en los últimos 3 meses. Acné desde hace 1 año. No axilarquia ni olor apocrino. Exploración física: P 28 kg(p>95), T 125 cm(p>95). Testes: Dcho 1 ml, Izdo 4 ml. Pene 8 cm. P 2. A 1. Pruebas complementarias: LH<0.1mUI/ml, FSH 0.18mUI/ml, T 2.5ngr/ml, DHEA-S 0.31mcg/ml, βHCG<0.6mUI/mL, αFP 2.5ng/mL, resto normal. Edad ósea: 8 años. Ecografía: teste izquierdo: lesión focal intratesticular sólida, con focos de calcificación, circunscrita por una cápsula de mayor ecogenicidad con gran vascularización periférica. Se realiza orquidectomía con inserción de prótesis. Anatomía patológica compatible con tumor de CL. 1 mes postcirugía: LH 0.27mUI/ml, FSH 1.21mUI/ml, T<0.1ngr/ml.

Los tumores de CL tienen un comportamiento benigno en la infancia, sin embargo, en un 10% de los casos de mayor edad, puede presentarse con metástasis y/o malignizar. La mayoría de los pacientes pueden manejarse con cirugía conservadora, con buena evolución.

P1d2d3-015

TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO CON BASE GENÉTICA.

M.C. Ontoria Betancort, J.L. Castellano Pérez, M. López García, M.I. García Camiñas, M. Murray Hurtado, J.P. González Díaz

Introducción:

El síndrome 48XXYY es una “variante” poco frecuente de la trisomía gonosómica 47 XXY (Síndrome de Klinefelter), presentando características comunes (hipogonadismo hipergonadotropo) y una mayor frecuencia de alteraciones psiquiátricas, conductuales e intelectivas.

Caso clínico:

Varón 1310/12 años remitido por obesidad, habiendo iniciado estudios en Psiquiatría por trastornos de la conducta (agresividad, compulsión hacia la comida) y déficit intelectual.

Antecedentes personales:

Retraso del desarrollo psicomotor e intelectivo, alteraciones ortopédicas (*genu valgus*, cifoescoliosis y dismetría de EEII), enuresis nocturna, asma bronquial y rinitis alérgica. Antecedentes de patología psiquiátrica en rama paterna.

Exploración física:

Peso 68 Kg (P 80), talla 159.5 cm (P 36), IMC 26.5 Kg/m² (P 93), relación SS/SI: 1, envergadura 161 cm (+ 1.5 cm talla), TA 120/70 (P 80/70). Fenotipo facial normal. Aumento del panículo adiposo. Efélides en cara. Máculas café con leche en región lumbar derecha y fosa ilíaca derecha. Dismetría de EEII. Clinodactilia bilateral. Desarrollo puberal T2 (VT 4 ml, G2P1). Retraso psíquico con área intelectiva disminuida (comportamiento, escritura y lectura).

Exámenes complementarios:

Hematimetría normal.

Bioquímica:

Glucosa 99 mg/dl, ácido úrico 54 mg/dl, colesterol total 117 mg/dl, HDL 37 mg/dl, LDL 62 mg/dl, triglicéridos 86 mg/dl, HbA1c 5.5%, metabolismo Ca/P normal. Hormonas: TSH 2.48 mU/mL, T4I 1 ng/dL, IGF-1 184 ng/mL (-1.5 DE), IGF-BP3 5.02 mcgr/mL (1 DE), insulina basal 41.8 mU/mL, HOMA-IR 10.2, leptina >50. LH basal 1.74 mU/mL, FSH basal 9.20 mU/mL, LH/FSH 0.19, Testosterona total 0.46 ng/mL, Testosterona libre 0.8 pg/ml. Test LHRH: LH basal y a los 30 minutos de 1.43 y 13.3 mUI/ml respectivamente; FSH basal y a los 30 minutos 9.07 y 13.04 mUI/ml respectivamente. Imagen: mapa óseo normal. Edad ósea < 1.5 años edad cronológica. RMN: quiste aracnoideo temporal derecho. Ecocardiograma normal. Estudio genético (FISH) del síndrome de Prader Willi: negativo. Cariotipo: 48XXYY.

Comentarios:

1. En el síndrome 48XXYY la talla alta suele hacerse significativa a partir de la adolescencia y presenta menos características fenotípicas que la trisomía

XXY. 2. Se caracteriza por alteraciones conductuales compulsivas hacia la alimentación, con obesidad evolutiva al síndrome metabólico. 3. Es de importancia el estudio genético en el diagnóstico multidisciplinar de esta patología.

P1d2d3-016

FALLO OVÁRICO PRIMARIO ASOCIADO A DELECIÓN 1q

D. Sánchez Garvín ⁽¹⁾, J. Pérez Sánchez ⁽¹⁾, R. Corripio Collado ⁽¹⁾, A. Moreno Conde ⁽²⁾, E. Gabau Vila ⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Unidad de Genética Clínica, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, UAB, Sabadell

Introducción:

La delección terminal del brazo largo del cromosoma 1 (del1qter) causa un patrón polimalformativo reconocido. Recientemente se han detectado microdelecciones subteloméricas 1q, que permiten delimitar mejor los genes implicados en el fenotipo de estos pacientes. Hipotonía neonatal, retraso psicomotor, microcefalia, epilepsia y alteraciones estructurales cerebrales (agenesia cuerpo calloso) son rasgos comunes. A nivel gonadal se han descrito malformaciones de genitales externos o aplasia germinal masculina, pero hay poca información sobre la afectación en niñas. Presentamos un caso de hipogonadismo hipergonadotropo en una niña afecta por delección 1q subtelomérica.

Caso clínico:

Primera hija de padres no consanguíneos, gestación espontánea. Enfermedad Graves-Basedow materna durante embarazo, tratada con propiltiouracilo hasta las 30 semanas gestacionales (SG). Parto inducido (38,6 SG) por retraso de crecimiento intrauterino desde las 32 SG. PN: 2420 g (-1.98 DE), LN: 47 cm (-1.4 DE). PC: 32.5 cm (-1.17 DE). Rasgos dismórficos: frente prominente y estrecha, retricrognatia, boca pequeña, paladar arqueado, camptodactilia, dedos afilados, calcáneos prominentes e hipotonía. Disgenesia de cuerpo calloso y mielinización deficiente en la neuroimagen. Presenta retraso mental y psicomotor severo, y crisis comiciales en tratamiento con valproato. El estudio genético demuestra cariotipo 46, XX con delección 1q subtelomérica. A los 12 años, presenta estancamiento de la talla, con Tanner prepupal y genitales normoconfigurados (S1 P2). Se detectan gonadotropinas plasmáticas basales elevadas (FSH 47.2 mUI/ml; LH 9 mUI/ml) con estrógenos bajos (E2 <5 pg/ml). Resto de función hormonal basal normal. La ecografía pélvica muestra estructura uterina normal con ovarios pequeños difícilmente visibles. Se realiza densitometría ósea que indica osteoporosis generalizada (-4.69 DE). Se inicia inducción puberal con etinilestradiol, con adecuado

desarrollo mamario, menarquia, y mejoría progresiva de la osteoporosis.

Comentarios:

- La detección del hipogonadismo en esta paciente fue importante para detectar y tratar la osteoporosis.

- La afectación gonadal en niñas afectas por este síndrome está poco descrita en la literatura.

- Existe un caso publicado de aplasia germinal testicular, que sugiere la presencia de algún gen de la línea germinal en esta región.

- El estudio genético de la zona subtelomérica afecta podría ser útil para encontrar genes relacionados con la función ovárica.

uretral- vesical. En el trayecto inguinal izquierdo se palpa gónada de 1ml. Resto de exploración normal. Cariotipo XX (95%) XY (5%) SRY(+). Ecografía: Presencia útero, cavidad vaginal y cérvix. Asignación de sexo femenino. A los 6 meses: laparoscopia y extirpación gonadal bilateral. EAP: Gónada derecha: Tejido ovárico. Gónada izquierda: Ovoteste. Pendiente de clitoroplastia. Caso 3. Lactante de 20 meses remitido para reconstrucción genital. Asignación de sexo femenino. EF RN: Peso 2,750 gr, genitales externos de aspecto masculino, micropene 2 cm, hipospadias en tercio anterior, no gónadas palpables, fusión de rafe. Cariotipo 46XX, SRY (-). Ecografía: no se visualiza útero, saco vaginal con contenido. Gonadectomía bilateral a los 2 meses. AP: Ovotestes bilaterales.

Comentarios

La valoración del RN con sospecha de anomalías de la diferenciación genital/gonadal debe ser realizada por centros de referencia y con una implicación multidisciplinar. El HV (ADG ovotestes) plantea dudas en cuanto a la asignación de género y no siempre es concordante con los hallazgos citogenéticos obtenidos en sangre periférica. La asignación debe basarse en el potencial funcional de los genitales externos, las estructuras genitales internas y los hallazgos citogenéticos.

P1d2d3-017

HERMAFRODITISMO VERDADERO: A PROPÓSITO DE 3 CASOS CON DIFERENTE ASIGNACIÓN DE GÉNERO

A.K. Córdoba Salas, M. Odriozola Grijalba, J.I. Perales Martínez, M. Ferrer Lozano, J. I. Labarta Aízpur, E. Mayayo Dehesa

Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Zaragoza

Introducción

El hermafroditismo verdadero (HV) es una forma poco frecuente de ambigüedad genital. Se define como la presencia de tejido testicular y ovárico en el mismo individuo. Los dos tejidos pueden estar presentes en la misma gónada (ovotestes) o en gónadas opuestas.

Casos clínicos

Caso 1. Recién nacido (RN) de 9 días, parto vaginal sin complicaciones. Peso RN: 3,600. Examen físico (EF): genitales externos de aspecto masculino, pene 2 cm. Meato hipospádico. Escroto derecho con gónada de 0.5cm, escroto izquierdo hipoplásico con gónada palpable. Cariotipo 46XX SRY (-). Asignación de sexo masculino. 3 años: intervención hipospadias y orquidopexia bilateral. Biopsia gonal: parénquima testicular con células de Sertoli y disminución severa de espermatogonias (SRY+). 13 años: drenaje hematoma testicular derecho. 15 años: orquiectomía bilateral + prótesis testiculares. Estudio anatomo-patológico (EAP): Ovotestes bilaterales.

Caso 2. RN a término sin complicaciones. Peso RN: 2,750 gr. Hermano de 3 años intervenido de criotorquidia unilateral. EF: genitales externos de aspecto femenino con clítoris aumentado de tamaño, rudimento de labios menores. Orificio único

P1d2d3-018

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA SECUNDARIA A TUMOR DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

J. Pérez Sanchez, A.M. Moreno Conde, R Corripio Collado, D. Sánchez Garvín, I. Iglesias Rodríguez

Coorporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

Introducción:

La pubertad precoz en el varón es una entidad poco frecuente (5/10.000) y cabe remarcar que en la mayoría de los casos existe organicidad, por eso es importante buscar procesos tumorales como causantes de la misma.

Caso clínico:

Presentamos un niño de 6 años que presenta signos puberales (aumento de tamaño de genitales externos y pubarquia) de pocos días de evolución. A la exploración física destaca estadio Tanner G3 P2 con 4ml de volumen testicular bilateral. Llama la atención la discrepancia entre Tanner y volumen testicular. Se realiza edad ósea (6 años) y determinaciones hormonales destacando testosterona 4.6 ng/mL, Gonadotrofina coriônica (bHCG) 26.9 mUI/mL y respuesta plana a test de gonadotropinas. Se orienta como pubertad precoz periférica sospechando tumor productor de bHCG. Los estudios de imagen (ecografía testicular, ecografía abdominal, RM craneal y espinal y PET) resultan normales,

no localizando inicialmente tumoración. El nivel de bHCG en LCR es de 530UI/mL por lo que se orienta como tumor en sistema nervioso central. Se realizan RM craneal-espinales seriadas cada 2-3 semanas pendientes de iniciar tratamiento etiológico. Las determinaciones sucesivas de bHCG en suero y LCR muestran un incremento progresivo de niveles (máx suero 574, máx LCR 829). Durante el estudio el paciente presenta una pubertad rápidamente progresiva llegando a estadio de Tanner G4-5 P5 al mes de evolución, con un volumen testicular de 8ml, por lo que se inicia tratamiento frenador de la pubertad con ketaconazol y anastrozol. A los dos meses de iniciado estudio se localiza el tumor en glándula pineal con diseminación leptomeningea.

Se inicia tratamiento con quimioterapia, observándose descenso rápido de los valores de bHCG hasta normalizarse y desaparición de la tumoración pineal así como regresión de los signos puberales a los dos meses del tratamiento tumoral.

Comentarios:

- La instauración y evolución rápida de la pubertad hace sospechar el origen tumoral del proceso.
- La negatividad del estudio inicial no descarta la presencia de un tumor productor de bHCG.

P1d2d3-019

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A LOS ANDRÓGENOS, ASOCIADO A SEXO MENTAL MASCULINO Y PUBERTAD ADELANTADA, EN UNA MISMA FAMILIA.

J.A. Bermúdez De la Vega ⁽¹⁾, O. López Moreira ⁽¹⁾, J. González González ⁽¹⁾, S. Bernal Cerrato ⁽²⁾, M. Fernández-Cancio ⁽³⁾, L. Audí Parera ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Virgen Macarena, Sevilla, ⁽²⁾ Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla, ⁽³⁾ Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona

Se presentan dos pacientes afectas de SIAC, de una misma familia, con peculiaridades clínicas inusuales: sexo mental masculino (caso 1) y pubertad adelantada (caso 2). Ambas presentan la misma mutación puntual en el gen AR (cambio de C por G en el codón 583 del exón 2 que predice el cambio de aminoácido Phe583Leu ¹).

Caso clínico 1.

Anamnesis.

Paciente de 13.5 años de edad, con fenotipo femenino, atendida por pubertad retrasada, deseo de ser hombre y conducta masculina.

Exploración física.

Vestimenta y ademanes masculinos. Talla 154.9 cm. Peso 47.1 kg. Genitales externos de aspecto femenino prepuberal. Tanner: S1, P1; no axilarquia.

No hipertrofia de clítoris. No palpación inguinal de testes. Vagina hipoplásica con fondo ciego.

Exámenes complementarios.

Cariotipo 46,XY. Test de LHRH (100 µg sc, 40 min.): FSH/LH: 3/4.1, 14.8/53 mIU/ml; test de hCG (2500 IU/48 horas, 3 dosis), basales/postestímulo: testosterona total, 5/10.5 nmol/l; androstendiona, 4.76/3.86 ng/ml; dihidrotestosterona 0.12/0.11 nmol/l. Ecografía y RM abdomino-pélvica: no imágenes correspondientes a genitales internos. Edad ósea: 12 años (Greulich-Pyle, mujer).

Evolución.

Inicia desarrollo mamario a la edad de 16 años.

Caso clínico 2.

Anamnesis.

Paciente de 6.9 años de edad y fenotipo femenino, atendida por aparición de telarquia.

Exploración física.

Talla: 127 cm. Peso: 27.4 kg. Desarrollo sexual: S2 P1, no axilarquia. Genitales externos de aspecto femenino normal.

Exámenes complementarios.

Cariotipo 46,XY .Test de acetato de leuprolide (500 mcg subcutáneo, basales, 180 minutos -FSH/ LH- y 24 horas -E2, testosterona total-): FSH/LH: 53.5/29.3, 86.3/107.5 mIU/ml; E2: 18/39 pg/ml; testosterona total: 11.1/22.5 nmol/l. IGF-1: 517 ng/ml, IGFBP-3: 4.6 µg/ml, dihidrotestosterona 0.18 nmol/l. Edad ósea: 8 años. RM silla turca: normal. Ecografía y RM abdomino-pélvica: útero infantil de diámetro AP < 1cm, ausencia de anejos e imagen nodular de posible teste intraabdominal.

Evolución.

A los 7.4 años, se registra velocidad de crecimiento acelerada (13.5 cm/año), progresión del desarrollo mamario y episodios cíclicos de sangrado vaginal. Se inicia tratamiento con triptorelin depot.

Comentarios.

Las mutaciones en el exón 2 suelen provocar formas completas. En éstas, el sexo a asignar es femenino, con adecuada adaptación psicosocial. Los casos expuestos, resultan inusuales y plantean controversia terapéutica al asociarse, el primero, a sexo mental masculino y, el segundo, a pubertad adelantada.

¹ Audi L et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4): 1876-88.

P1d2d3-020

INICIO TARDÍO DE TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA EN EL SÍNDROME DE KALLMANN. IMPLICACIONES EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA.

A. Clavijo Pendón, A. P. Naso Roca, J.L. Mestre Ricote, A. Corbalán Díaz, F. Sánchez Ferrer, M. Juste Ruiz

Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante

Introducción:

El síndrome de Kallmann es un tipo de hipogonadismo hipogonadotropo que asocia anosmia o hiposmia. Es una entidad poco frecuente, con mayor prevalencia en varones y de presentación esporádica o familiar. En su manejo es fundamental realizar un diagnóstico precoz para poder iniciar el tratamiento a tiempo. Un retraso en el diagnóstico y tratamiento ocasiona la ausencia de desarrollo puberal y la adquisición de proporciones eunucoides, con la consiguiente afectación psicológica del paciente. Por otro lado, puede verse afectada la adquisición de la masa ósea final.

Caso clínico:

Presentamos un caso de síndrome de Kallmann con retraso en el inicio del tratamiento. Se trata de un varón de 15 años, en seguimiento por hipogonadismo. Al nacimiento, se objetiva micropene (2 cm, DE) y criotorquidia bilateral. A los 11 meses, se realiza test de estímulo con LH-RH con pico de LH 0,3 mU/ml y LH/FSH 0,15 y testosterona < 0,1 ng/ml. La resonancia magnética hipofisaria, el cariotipo y estudio del resto de ejes hormonales resultaron normales. Desde los 7 años refiere hiposmia, objetivándose en la RM hipoplasia de bulbos olfatorios. El estudio genético de KAL-1 resultó negativo. A los 14 años, se propone a los padres iniciar terapia hormonal sustitutiva con testosterona pero se niegan.

En control clínico a los 15 años presenta pene de 3,4 cm (-2,84 DE), volumen testicular de 2 cc, proporciones eunucoides y problemas de autoestima en relación a su físico. Se realiza densitometría ósea que objetiva osteopenia (densidad ósea en L4 de 1 gr/cm² (-1.2 DE)). Se vuelve a insistir a los padres de la necesidad de iniciar el tratamiento y dan su consentimiento. Se inicia pauta ascendente con enantano de testosterona, con buena respuesta.

Conclusiones:

El momento de inicio del tratamiento en el síndrome de Kallmann debe ser individualizado, debiéndose lograr un equilibrio entre no comprometer la talla final y promover el desarrollo puberal. Aunque el paciente o los padres no refieran repercusión psicológica del retraso puberal, el efecto sobre la masa ósea debe tenerse en cuenta para aconsejar el inicio del tratamiento.

P1d2d3-021

DISGENESIA GONADAL EN UNA ADOLESCENTE CON OBESIDAD MÓRBIDA

I. Costa Alcácer ⁽¹⁾, M.J. López García ⁽¹⁾, A. Amat Madramany ⁽²⁾, A. Bernabeu Cifuentes ⁽³⁾, F. Gil Raga ⁽³⁾, Gustavo Pérez de Nanclares ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Valencia; ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital de Manises; ⁽³⁾ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Manises; ⁽⁴⁾ Hospital de Cruces-Ciberer. Barakaldo, Bizkaia.

Introducción:

La obesidad exógena no suele estar asociada a problemas endocrinológicos y más cuando cursa con talla alta. Presentamos el caso de una adolescente de estas características, cuyo motivo de preocupación era la pérdida de peso y cuyo diagnóstico final fue disgenesia gonadal.

Caso clínico:

Adolescente mujer de 14 años y 10 meses que consulta por obesidad de larga evolución. Padres y hermano de 18 años sanos. En anamnesis dirigida se detecta amenorrea primaria.

Exploración:

P= 101 kg (SDS= +4.09); T= 173 cm (SDS= +1.73); IMC= 33,7 (SDS= + 3.34). Fenotipo femenino. Tanner: dudoso S3 ("aparente" telarquia vs adipomatia); P3-4; Vello axilar presente. Genitales externos: clítoris pequeño. Palpación abdominal normal.

Exploraciones complementarias:

Edad ósea: 14 años. Análisis relacionados con etiología y repercusión de la obesidad, normales. Estudio de amenorrea: aumento notable de gonadotropinas (FSH= 44.30 mUI/mL; LH= 12.2 mUI/mL); Estradiol= 31.04 pg/mL; Testosterona= 36.60 ng/dL; ACTH= 44 pg/mL; Cortisol= 23 mcg/dL; 17-OH-Progesterona= 0.58 ng/mL; Androstenodiona= 2.05 ng/mL. S-DHEA= 196.0 mcg/dL. Cariotipo 46 XY. MIF (Hormona antimülleriana)= < 1 pmol/L. Test de HCG: no respuesta de testosterona. La ecografía abdominal no encuentra útero ni anexos. RNM pélvica: vagina y útero hipoplásico; posibles cintillas ováricas. Laparoscopia: útero rudimentario y trompas normales. Anexectomía bilateral cuya anatomía patológica refiere parénquima testicular de aspecto no funcional. Diagnóstico: Disgenesia gonadal 46 XY.

Estudio genético:

No alteración en SRY; mutación en exón 4 del gen NR5A1 que codifica para el factor esteroidogénico 1 (SF1). Se estudia la familia, encontrando únicamente la misma mutación en la madre (Laboratorio Dr. Luis Castaño). Se pauta tratamiento con estrógenos y apoyo psicológico.

Comentarios:

- El motivo de preocupación familiar puede no coin-

cidir con la verdadera patología. Es importante no subestimar a la niña obesa, incluso la de talla alta y realizar siempre una buena anamnesis dirigida hacia otros aspectos endocrinológicos.

- La realización del estudio hormonal y cariotipo en una adolescente con amenorrea, aún con aparentes signos externos de pubertad es la clave diagnóstica.
- SF1 ejerce un papel en el desarrollo de suprarrenales y gónadas. En nuestra paciente sin embargo no hemos observado alteración a nivel suprarrenal.

P1d2d3-022

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO TRATADO CON GONADOTROPINAS EN EL VARÓN ADOLESCENTE

M. Murillo Vallés, J. Bel Comos

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Badalona

El adecuado funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es necesario para el correcto desarrollo gonadal y producción de esteroides sexuales y por lo tanto para el desarrollo puberal y la fertilidad. Alteraciones en este eje llevan a estados de hipogonadismo. El hipogonadismo hipogonadotropo (HH) producido por una deficiente secreción de gonadotropinas, es una entidad poco frecuente y heterogénea. Aunque en algunos casos queda clara su patogenia, en la mayoría de casos la etiología se desconoce, así como la respuesta al tratamiento y evolución a largo plazo. En los últimos años algunos grupos promueven un tratamiento más fisiológico de HH en el varón adolescente intentando mejorar la función gonadal mediante la administración de gonadotropinas. Presentamos la evolución de 3 pacientes tratados con gonadotropinas.

Paciente 1:

Diagnosticado de síndrome de Kallman a los 15 años. Antecedentes de criptorquidia y micropene al nacer tratado con testosterona. La olfactometría confirma anosmia total y la resonancia magnética cerebral (RM) muestra hipoplasia de bulbos olfatorios con hipófisis normal. Pendiente estudio genético. Inhibina B indetectable. Se induce pubertad a los 15 años con testosterona. A los 16 años se administra tratamiento con FSH (200-300UI /semana) y hCG (2000-3000UI/semana) durante 1 año sin cambios en el volumen testicular (testes de 4cc).

Paciente 2:

Diagnosticado de panhipopituitarismo a los 3 años. La RM cerebral muestra hipoplasia de hipófisis. El estudio genético es negativo. A los 13 años se induce pubertad con testosterona. A los 17 años inicia

tratamiento con FSH (200-450UI/semana) y hCG (2000-4500UI/semana) durante 22 meses con aumento del volumen testicular (testes de 8cc).

Paciente 3:

Diagnosticado de HH idiopático a los 16 años. Antecedentes de criptorquidia y micropene al nacimiento no tratado. La olfactometría revela hiposmia pero la RM cerebral es normal. Pendiente estudio genético. Se induce pubertad con testosterona sin cambios en el volumen testicular, por lo que recibe tratamiento con FSH (200-450UI/semana) y hCG (2000-4500UI/semana) durante 20 meses sin aumento del volumen testicular (testes de 5cc).

Los 3 pacientes reciben actualmente tratamiento único con testosterona a dosis plenas.

P1d2d3-023

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO EN PACIENTE SD DOWN. DUPLICACIÓN EN 3 REGIONES DEL CROMOSOMA X IDENTIFICADAS MEDIANTE CGH ARRAY

P. Ruiz-Cuevas García ⁽¹⁾, M. Rosa Martorell i Riera ⁽²⁾, A. Escuder Martín ⁽³⁾, M.C. Roura Cervià ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Clínica Girona. ⁽²⁾ Unidad de Reproducción Humana y Diagnóstico Genético, Clínica Girona. ⁽³⁾ Servicio de Pediatría, Clínica Girona, ⁽⁴⁾Servicio de Pediatría ABS Salt, Girona.

Introducción:

La trisomía 21 (síndrome de Down) es de las alteraciones cromosómicas más comunes y mejor conocidas. Sin embargo estos niños pueden tener asociadas otras anomalías cromosómicas no identificables mediante el estudio cromosómico convencional.

Caso Clínico:

Varón de 12 años de edad afecto de síndrome de Down con hipogonadismo hipergonadotropo.

Diagnosticado de síndrome de Down en período neonatal mediante estudio cromosómico en sangre periférica (47,XY,+21). Hipoacusia bilateral (40%). A los 11 7/12 años Talla: 150,5cm (+0,4DE) Peso: 41,8Kg (-0,12DE). IMC :18 (-0,45DE). Tanner: G3,P3,A3 testes 8cc/8cc. Fenotipo Down. Retraso mental severo. Resto de exploración física normal. A los 12 7/12 años Talla 158,5cm (+0,5DE), Peso:46,7Kg (-0,22DE),IMC 18 (-0,65 DE). Tanner:G4,P5,A3 testes 4cc/4cc. Ante la dissociación entre el volumen testicular y el desarrollo genital se realizan los siguientes exámenes complementarios (ver también tabla 1):

ECO testicular: normal. Test Procrín (13 años): 0 horas : T:240ng/dl, FSH:42,03mUI/ml, LH:5,0mUI/ml.

3horas: FSH: 86,6 mUI/ml, LH: 28,3 mUI/ml. 24horas: FSH: 82,3 mUI/ml, LH: 20,6 mUI/ml, T: 378ng/dl. Cariotipo de alta resolución: 47,XY,+21. Estudio de sondas sexuales (FISH): se estudian 115 núcleos/ metafases observando una señal del cromosoma X y una señal del cromosoma Y. No se observa ningún núcleo con 2 señales del X. CGH-Array: se observan 3 copias del cromosoma 21 y duplicaciones de 3 regiones del cromosoma X: Xp21.3, Xq13.2q21.1 y Xq24q25. Estas duplicaciones del cromosoma X están relacionadas con el retraso mental ligado al X91, 95 y 14 y al retraso mental ligado al X con testes pequeños.

Tabla 1.

	Tanner	FSH mUI/ml	LH mUI/ml	TST ng/dl	DEAS ng/dl	17OHP ng/ml	Inhibina B pg/ml
11años+7m	G3,P3,A3 8cc/8cc	18,09↑	4,05	318	281	0,36	23,4 _↓ (12 a ^{1/2})
12años+7m	G4,P5,A3 4cc/4cc	23,39↑	5,48	384	329,2		20↓

Conclusiones:

- 1-El hipogonadismo hipergonadotropo en niños con síndrome de Down debe ser estudiado ya que estos niños pueden presentar otras anomalías genéticas asociadas no identificables en el cariotipo convencional ni por estudio FISH.
- 2-Es necesario conocer la existencia de estas anomalías para el seguimiento, tratamiento y el consejo genético del paciente.
- 3-La técnica Array-CGH permite estudiar hasta 250.000 fragmentos del genoma humano frente a los 500 fragmentos que analiza el cariotipo convencional. Esta técnica detecta alteraciones genómicas con repercusión clínica, no identificables con otras técnicas convencionales.

Miscelánea

P1d2d3-024

OSTEOPETROSIS INFANTIL MALIGNA. EVOLUCIÓN CLÍNICA FAVORABLE TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

J. Guerrero Fernandez ⁽¹⁾, L. Salamanca Fresno ⁽¹⁾, AC. Barreda-Bonis ⁽¹⁾, D. Plaza-López de Sabando ⁽²⁾, D. Bueno ⁽²⁾, I. Gonzalez Casado ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Servicio de Hematooncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz, Madrid

La osteopetrosis infantil maligna (OIM) representa un subgrupo de enfermedades que cursa de forma precoz con un aumento rápidamente progresivo de la densidad ósea por una alteración de la función de los osteoclastos. Ello implica alteraciones de la hematopoyesis, neuropatía periférica por compresión nerviosa del II, VII y VIII par craneal y otros problemas que reducen drásticamente la esperanza de vida de estos pacientes. En algunos

subtipos, el trasplante de progenitores hematoyélicos es el único tratamiento efectivo.

Caso clínico:

Niña de 6 meses de edad que remiten para trasplante de progenitores hematopoyéticos tras el diagnóstico de una osteopetrosis maligna. La exploración física revela una palidez cutáneo-mucosa llamativa, fontanela a punta de dedo con palpación de una cresta ósea en suturas coronales sugestiva de craneosinostosis, leve taquicardia y hepatosplenomegalia de 4-5 traveses. Presenta un peso de 5.09 kg (p<1, -2.55 DE), una longitud: 54 cm (p<1, -4.45 DE) y un perímetrocefálico de 41cm (p5, -1.68DE). El estudio radiológico realizado en el momento de la consulta muestra datos muy demostrativos de osteopetrosis (hiperdensidad ósea generalizada predominante en base del cráneo que da el aspecto de cráneo en antifaz e imagen de hueso sobre hueso en vértebras y huesos largos). El hemograma muestra un patrón de reacción leucemoide asociada a anemia y plaquetopenia. El estudio genético confirma la sospecha al encontrarse una delección del gen TCIRG1 (11q13.2). El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos logró una reconstitución hematológica adecuada, además de una normalización de la función hepática a los 9 meses de edad, si bien, persistiendo aún la presencia de megalías y la alteración de los potenciales evocados auditivos. Con 6 meses de edad no se constata recuperación de las medidas antropométricas aunque ha cesado el deterioro de las mismas.

Discusión:

Hoy día el trasplante de progenitores hematopoyéticos representa la única terapia curativa de las formas malignas de OIM, habiéndose encontrado distintas respuestas según el tipo de mutación. En este sentido, las mutaciones de TCIRG1 son las que más se benefician del trasplante, hecho comprobado en nuestra paciente, si bien, para otros genes el beneficio es moderado e incluso dudoso.

P1d2d3-025

ESTUDIO GENÉTICO Y GENÓMICO DEL SÍNDROME DE WORCS

P. Enes Romero ⁽¹⁾, M. Martín-Frías ⁽¹⁾, J. Nevado ⁽²⁾, A. Escudero ⁽²⁾, JC. Moreno ⁽²⁾, R. Barrio ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid; ⁽²⁾ INGEMM. Hospital Universitario La Paz. Madrid

El síndrome WORCS consiste en la presencia en varones de alteración en conductos de Wolff, agenesia renal y anomalías vertebrales cérvico-torácicas, y es equivalente al síndrome de MURCS, en mujeres con anomalías de los conductos de

Müller (Mayer-Rokitansky). Se postula que ambas entidades pudieran deberse ser defectos embriológicos del sistema urogenital cuando se encuentra en estrecha vecindad con las vértebras cérvico-torácicas en desarrollo. En escasas pacientes con MURCS se han descrito microdelecciones en 4 regiones cromosómicas (22q11, 17q, 1q y Xq) y mutaciones en Wnt-4 (cromosoma 1p36.23-p35.1), mutado en 2 pacientes con MURCS e hiperandrogenismo. Sólo en 5 casos de WORCS, cuya base genética es desconocida.

Caso clínico:

Varón de 14 años con criptorquidia con testículos no palpables desde RN y agenesia renal derecha evidenciada al mes de vida por ecografía. A los 7 meses sus niveles de la FSH, LH, AMH (hormona antimülleriana) y testosterona en respuesta a HCG fueron normales. A los 2 años, se evidencia por laparoscopia un teste derecho atrófico abdominal, que se extirpó y un teste izquierdo en conducto inguinal en el que se realizó orquidopexia. También presentaba hemivértebra en T4 y T6 en mariposa fusionada con T7 y T8 (Kipple-Feil), con escoliosis progresiva intervenida a los 13 años. Pubertad a los 12 años con virilización normal, pero el testículo solo alcanzó a un tamaño de 6cc. A los 14 años, el seminograma evidenció azoospermia.

Estudio genético:

Por homología con el síndrome de MURCs se realizó PCR/secuenciación de toda la región codificante del gen Wnt-4 (esencial en desarrollo genitourinario) en el paciente y sus progenitores. También se estudió la posibilidad de variaciones en el número de copia génica (CNVs: delecciones o duplicaciones) en las regiones 22q11, 17q y 1q usando 3 kits de MLPA (Múltiple Ligation Probe Amplification). **No se han identificado alteraciones genéticas en Wnt-4 ni CNVs patológicas en las regiones candidatas.**

Conclusión:

La base genética del síndrome de WORCS permanece desconocida. El avance en su investigación requiera, probablemente, técnicas genómicas globales, como los arrays de hibridación genómica comparada (CGH) o la secuenciación masiva.

P1d2d3-026

MENARQUIA PRECOZ AISLADA ¿TRATAMIENTO?

M.A. Escribano Muñoz, JM. Martos Tello, D. Calvo Martínez, A. Gutiérrez Macías

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
Servicio de Pediatría. Endocrinología Infantil

Introducción:

Definida como la aparición de menstruación entre 1-9 años sin signos puberales, fue descrita por primera vez por Heller en 1979. La causa es desconocida (posible activación parcial transitoria del eje H-H con predominio de FSH) y constituye un diagnóstico por exclusión. La evolución es variable. En los casos descritos, el desarrollo de los signos puberales es normal, así como la talla final y la fertilidad, por lo que no se indica tratamiento alguno.

Caso clínico:

Niña de 7 años 11 meses que consulta por haber presentado 2 episodios de sangrado vaginal aislados en los 6 meses previos. Antecedentes: madre menarquia 9 años, gestación gemelar conseguida por FIV, resto no relevante.

Exploración:

Peso y talla en P75, no signos puberales ni discromias, nada relevante. Aporta: FSH 1.3mUI/ml, LH 0.1mUI/ml, estradiol <5pg/ml, prolactina 12ng/ml, edad ósea 6 años 6 meses, ecografía pélvica: útero 31mm sin endometrio evidente, cuerpo/cuello=1, ovarios de 2.4 y 1.6cm, sin folículos. Se decide controlar evolución y 6 meses más tarde repite el sangrado. En ese momento FSH 2.4, LH 0.1, estradiol 12, ecografía normal con un folículo de 7mm en OD, hemograma, coagulación, h. tiroideas y RM cerebral normales.

Test de estímulo con Leuprorelina:

FSH basal 12.2, pico 22.7; LH basal 1.2, pico 4.0; estradiol basal 49. Continuó presentando episodios similares con frecuencia irregular, sin signos puberales, ecografías, velocidad de crecimiento y edades óseas normales. Por la edad de la niña y la afectación psicológica que le ocasionaba, se pautó triptorelina durante 9 meses, consiguiendo que desapareciera la clínica, que reinició 4 meses tras la suspensión (9 años 6 meses). Inició pubarquia y telarquia en ese momento. A los 10 años 11 meses comenzó con menstruaciones completas cada 22 días y sangrado intermenstrual que ha ido normalizando. Hizo pico de crecimiento puberal normal, con talla final acorde con talla diana.

Discusión:

Al parecer no existe una verdadera activación del eje puberal central, pero sí algún tipo de estímulo uterino suficiente para provocar sangrado sin iniciar brote mamario. En nuestro caso el tratamiento con triptorelina fue capaz de frenar ese estímulo. ¿Es adecuado hacerlo? ¿Qué estamos frenando?

P1d2d3-027

REVISIÓN DE HIPERPROLACTINEMIAS DIAGNOSTICADAS EN LA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA (1987-2011)

L. Losada Burbano, L. Velazquez, M. Gussinyé, M. Albisu, D. Yeste, M. Clemente.

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción:

Aunque las hiperprolactinemias son la alteración endocrina más común del eje hipotalámico-hipofisario, su prevalencia en la población infantil no está establecida.

Metodología:

Reportamos la evolución y tratamiento de 12 pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia con edades comprendidas entre 10 y 18 años (2 hombres y 10 mujeres) a los cuáles se les hizo seguimiento de 6 meses a 22 años.

Resultados:

Los síntomas asociados con la hiperprolactinemia en las mujeres, (Prolactina: 59-343 ng/ml) fueron: galactorrea, oligomenorrea, amenorrea primaria o secundaria. En los hombres, (Prolactina 380-546ng/ml) los trastornos fueron alteraciones en la pubertad y detención del crecimiento. La RMN confirmó la presencia de un tumor en 6 de los 12 pacientes (50%): Macroadenoma: (1 hombre y 2 mujeres), Microadenoma: 3 mujeres. El tratamiento farmacológico se indicó en 9 pacientes: (7 mujeres y 2 hombres), Bromocriptina a dosis 2,5 a 15 mg/día y Cabergolina a dosis de 1 a 2 mg/ semana. Los niveles de prolactina a los 1- 1,5 meses se encontraron en límite normal, la resolución de la sintomatología fue entre 3 y 6 meses en todos los grupos sin encontrar una diferencia significativa con los diferentes tratamientos.

Conclusiones:

Los prolactinomas son poco frecuentes en niños y adolescentes, con una mayor prevalencia en el sexo femenino. En nuestra experiencia los hombres presentan principalmente anomalías asociadas al desarrollo puberal, mientras que en mujeres los síntomas asociados son las alteraciones en el ciclo menstrual. La función tiroidea se debe evaluar en todos los pacientes, ya que la TRH estimula la secreción de prolactina. Se ha argumentado que la prolactina con valores superiores a 100 ng/ml son indicativos de patologías orgánicas, mientras que valores por debajo de ese nivel son indicativas de alteración funcional. En nuestra experiencia, los valores superiores a 250 ng /ml están relacionados con macroprolactinomas. La terapia farmacológica puede controlar eficazmente la enfermedad, restaurar los niveles de Prolactina a la normalidad, lograr la reducción o resolución del tumor y restaurar la función gonadotrópica. La dosis de medicamento puede reducirse e incluso suspenderse en caso de resolución de síntomas, reducción del nivel de prolactina y desaparición y/o reducción del tumor.

P1d2d3-028

PROLACTINOMA: UN SOLO DIAGNÓSTICO, TRES FORMAS DE INICIO Y EVOLUCIÓN

A. Navarro Ruiz, C.del Castillo Villaescusa, M^a I. Vega Serna, P. Codoñer Franch

Hospital Dr. Peset. Valencia.

Introducción:

En la edad pediátrica, los tumores hipofisarios son infrecuentes (1.1% de los tumores intracraneales). El prolactinoma es el segundo, tras el productor de corticotropina. Predomina en mujeres mayores de 12 años, 90% benignos. Son más frecuentemente sintomáticos y de mayor tamaño (macroprolactinomas) en varones.

Casos clínicos:

a) Varón, 12 años, detección de hiperprolactinemia durante estudio por talla baja. Antecedentes: sepsis-meningitis a los 3 meses por H.influenzae sin secuelas neurológicas. Exploración normal, incluida campimetría, excepto talla de -2,4DS. Estudio hormonal normal salvo prolactina 544 ng/ml. RM: adenoma hipofisario de 13x8mm con desplazamiento de tallo hipofisario. Tratamiento con cabergolina (0,5mg/semana). Descenso de prolactina (PRL) pero no del tamaño tumoral, por lo que se indica cirugía transesfenoidal. AP confirma prolactinoma. Posteriormente nuevo ascenso de PRL y tratamiento con cabergolina con buena respuesta. Sospecha de recidiva tumoral, pendiente de confirmación.

b) Varón, 14 años, obesidad desde los 6 años, galactorrea 2 meses. PRL>200ng/ml, resto de hormonas normales. RM: lesión hipofisaria de 15 mm, contacta con arteria cerebral media y desviación del tallo hipofisario. Comienza cabergolina 0,5mg/ semana. Disminución de lesión a 9 mm en 6 meses, al año hasta 8,3 mm y estabilidad posterior. Descenso de PRL inicial a 14,21 ng/ml, reascenso a 42,2 ng/ml que precisó aumentar la dosis a 0,75mg/ sem (posible incumplimiento terapéutico).

c) Mujer, 13 años, aumento de PRL detectada en estudio por hirsutismo. Menarquia hace 1 año, ciclos regulares. Tanner V, score Ferriman-Gallwey 9. Acantosis nigricans. PRL 34,9 ng/ml, elevación progresiva hasta 45,7 ng/ml, resto de estudio hormonal normal. RM: hipointensidad hipofisaria, porción central vertiente izquierda (microadenoma). Campimetría normal. Tratamiento con cabergolina 0,5mg/ semana. Reciente diagnóstico, pendiente control posterior.

Conclusiones:

Es importante tener presente el diagnóstico de prolactinoma ante distintas patologías endocrinológicas. El tratamiento de primera línea son los dopaminérgicos, reservando la cirugía ante la falta de

respuesta de los niveles de PRL y/o persistencia de síntomas ya que puede haber hasta un 20% de recurrencias así como riesgo de hipopituitarismo secundario.

P1d2d3-029

AMENORREA SECUNDARIA A PROLACTINOMA QUÍSTICO.

C. Bezanilla López⁽¹⁾, D. Natera de Benito⁽¹⁾, J. Guerrero Fernández⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ⁽²⁾ Hospital Infantil La Paz, Madrid

Presentamos el caso de una adolescente de 15 años remitida a consulta de Endocrinología. La paciente había sido vista en Ginecología 14 meses antes por amenorrea secundaria sin galactorrea asociada. Tras diagnóstico de hiperprolactinemia (cifras máximas de 96 ng/ml) iniciaron tratamiento con cabergolina, objetivándose normalización clínica y analítica. En el momento en que es vista en nuestra consulta continúa eumenorreica. Destaca la presencia de mareos de 2 años de evolución muy relacionados con el ortostatismo, con una RMN de unos meses antes informada como silla turca vacía. No presenta otros síntomas de interés, a excepción de un hábito depresivo. La exploración física era normal, con un peso de 63,700 kg y talla de 171 cm.

Solicitamos estudio hormonal completo y se repitió la RMN, observándose aumento de la glándula hipofisaria a expensas de lesión quística intraglandular de 8 x 10 x 11 mm, con remodelación del suelo selar y abombamiento del contorno glandular con desplazamiento del tallo hipofisario. Ante este hallazgo nos planteamos el diagnóstico diferencial entre un macroprolactinoma y una hiperprolactinemia por sección del tallo hipofisario, ya que en los macroprolactinomas el valor esperado de prolactina es mayor del que presentaba la paciente. Tras valoración por neurocirugía y apoyado por la buena respuesta clínica al tratamiento farmacológico se diagnóstico de prolactinoma de tipo quístico, confirmado por la evolución posterior. Actualmente continúa con cabergolina, con controles analíticos semestrales y RMN anuales. La prolactina se mantiene dentro de la normalidad. Radiológicamente la masa ha ido presentando cambios degenerativos, necróticos y hemorrágicos, con progresiva disminución del tamaño hasta su desaparición.

Los macroprolactinomas quísticos antes de la pubertad son muy raros, pero existen casos descritos desde los 9 años de edad. Se debe realizar diagnóstico diferencial con el craneofaringioma quístico, ya que el tratamiento de elección de este es

quirúrgico y el del prolactinoma es farmacológico: agonistas dopaminérgicos. En niños y niñas prepuberales el diagnóstico suele ser tardío, cuando ya son macroadenomas. En mujeres postpuberales el diagnóstico suele ser precoz gracias a las manifestaciones propias de la hiperprolactinemia: galactorrea y amenorrea. Los macroprolactinomas pueden pasar desapercebidos hasta presentar cefalea o sintomatología visual.

P1d2d3-030

ALOPECIA UNIVERSAL Y SÍNDROME DE TURNER: UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE

L. Gutiérrez Pascual, M.A. Molina, M. Cuesta Rodríguez, R. De Lucas, L. Magallares García, I. González Casado

Hospital la Paz. Madrid

Introducción:

Las niñas con síndrome de Turner (ST) presentan un espectro clínico y genético variable, encontrando manifestaciones casi constantes como la talla baja y la disgenesia gonadal, y otras tan infrecuentes como la alopecia.

Caso clínico:

Mujer diagnosticada de ST a los 5 años de edad en contexto de talla baja, con mosaicismo de monosomía X e isocromosoma para brazos largos del X en el cariotipo (45 X0/46 X, i(Xp)). Ha recibido tratamiento con GH y estrógenos, alcanzando una talla final de 146 cm. A los 14 años se positivizan los anticuerpos antitiroideos sin otras alteraciones, y dos años después debutó con una hashitoxicosis con posterior evolución a hipotiroidismo. En ese momento aparece una placa de alopecia areata frontal izquierda con pérdida de pestañas ipsilateral, y 24 meses después, tras diversos tratamientos (tópicos, orales e intralesionales), se produce una progresión hacia una alopecia areata universal, que aún persiste 9 años después.

Discusión:

La incidencia de enfermedades autoinmunes está aumentada en el ST, con la tiroiditis de Hashimoto a la cabeza. La diabetes mellitus, enfermedad celiaca o enfermedad de Crohn también se han visto incrementadas, siendo las pacientes con isocromosoma del brazo largo más susceptibles de padecer esta última. Otras patologías autoinmunes como el vitíligo o la alopecia areata también se asocian con mayor frecuencia, y las pacientes con ST parecen ser lentes respondedoras al tratamiento de esta última. Nuestra paciente no sólo no respondió a diferentes tratamientos, si no que desarrolló una alopecia universal, que se define por una ausencia total de vello corporal, y que una vez establecida

es difícil de recuperar. Parece que el inicio de los brotes suele producirse en períodos de mayor estrés, habiendo en este caso coincidido en el tiempo con la hashitoxicosis. La alopecia areata es relativamente frecuente en la población general, de manera que hasta un 1.7 % tendrá algún brote a lo largo de la vida; sin embargo la alopecia universal es una entidad rara, más aún en contexto de un síndrome de Turner, no encontrando apenas casos descritos en la literatura.

P1d2d3-031

EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE TURNER EN LOS ÚLTIMOS CUARENTA AÑOS

I. Ríos Orbañanos, R. Sánchez Sánchez, G. Grau Bolado, A. Rodríguez Estevez, I. Rica Echevarría, A. Vela Desojo

Hospital de Cruces, Barakaldo

Introducción:

El síndrome de Turner es definido por un conjunto de rasgos fenotípicos característicos resultantes de la alteración completa o parcial del brazo corto del cromosoma X.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticadas de síndrome de Turner en nuestro centro, mediante revisión de historias clínicas y encuestas telefónicas.

Resultados:

Se estudian un total de 46 mujeres, con edad media actual de 22,95 años (rango 2-38). La edad media de diagnóstico es de 4,71 años, presentando el 71,7% mosaicismo genético. De manera global, el motivo de consulta más frecuente es talla baja (54,3%) aunque en los casos más recientes es importante el diagnóstico prenatal (36% frente al 3% en ≥ 16 años). Entre las manifestaciones clínicas, el 39,1% presentan otitis de repetición; el 15,2% patología autoinmune, destacando la tiroiditis (8,7%); en el 13% de los casos se detecta riñón en herradura; un 13% han desarrollado problemas oftalmológicos y un 6,5% patología aórtica. Han recibido tratamiento con hormona de crecimiento el 71,7% asociado a oxandrolona en el 26,1%. El seguimiento de las 32 pacientes adultas, es llevado a cabo por el endocrino (37,5%), ginecólogo (34,4%) y en atención primaria (12,5%). Finalizan con talla baja patológica el 68,75%, independiente del tratamiento. La densitometría sólo se ha realizado en 6 casos, presentando un caso osteopenia y otro osteoporosis. El 25% muestra alteración en los lípidos, el 21,9% hipertensión arterial, un caso alteración en perfil glucídico y dos diabetes mellitus. Han presentado fallo gonadal el 65,6%, recibiendo todas, menos una paciente, tratamiento sustitutivo. Tres

pacientes han tenido descendencia con óvulo de donante. Dos pacientes han fallecido. En el ámbito psicosocial han precisado ayuda durante la escolarización el 21,7% y en la edad adulta los estudios cursados son nivel bajo 15,6%, nivel medio 18,8% y nivel alto 40,6%, asociando en dos casos patología psiquiátrica.

Comentarios:

La talla baja es el motivo más frecuente de consulta de síndrome de Turner, detectándose en la mayoría mosaicismo en el cariotipo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son otitis medias de repetición, así como talla baja y fallo gonadal. El 60% consigue realizar estudios de nivel medio-alto.

P1d2d3-032

ENGROSAMIENTO PROGRESIVO DEL TALLO HIPOFISARIO COMO SIGNO DE ALARMA EN LA DIABETES INSÍPIDA

M. López Capapé ⁽¹⁾, M.J. Cuscó Fernández ⁽¹⁾, L. Madero López ⁽²⁾, E. Maza Garzón ⁽³⁾, J. Luján Martínez ⁽³⁾, J. Jiménez Martínez ⁽³⁾

⁽¹⁾ Unidad Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Unidad Oncología Pediátrica, ⁽³⁾ Servicio de Pediatría. H. La Moraleja, Madrid.

Introducción:

La diabetes insípida central (DIC) es debida al daño de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos. Las causas más frecuentes son los tumores, histiocitosis X, procesos autoinmunes y malformaciones; sin embargo entre un 20-50% de los casos se etiquetan de idiopáticas. La RM craneal es la técnica de imagen de elección en la DIC. El engrosamiento del tallo hipofisario es un hallazgo frecuente.

Caso clínico:

Niña de 10 años y 9 meses, sin antecedentes de interés, que presenta clínica de poliuria, polidipsia y nicturia, de inicio brusco sin otra sintomatología. Exploración física normal con talla 150cm (p75-90) (con TD en p75), peso 41Kg (p50) y estadio Tanner 2. Analítica con glucemia 86mg/dl, Creat 0.87mg/dl, Na 139mg/dl, Osm.p 288mOsm/kg y Osm.o 70mOsm/kg.

Tras restricción hídrica presenta aumento en Osm.p (298) y Na (143), manteniendo una baja Osm.o. (95) y sensación de sed importante. Se realiza test de Desmopresina y se objetiva adecuada concentración en la orina (Osm.o. 726). RM craneal con ausencia de señal hiperintensa con engrosamiento del tallo hipofisario de 4mm. Marcadores tumorales, autoAc y estudio óseo normales. Valoración adenohipofisaria normal. Se instaura tratamiento con desmopresina y se indican controles evolutivos.

En el primer año de evolución, la paciente desarrolla hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonadotropo y déficit de GH; así como un incremento lento del grosor del tallo ($7.8 \times 10 \times 11$ mm). En la última RM, tras casi 2 años de evolución, se objetiva lesión infiltrante hipotalámica.

Conclusión:

En los pacientes con DIC el hallazgo de un tallo hipofisario engrosado es un signo frecuente pero inespecífico, que precisa un seguimiento clínico y de imagen exhaustivo, pues el aumento progresivo del mismo (así como la asociación de otros déficits hormonales), nos debe hacer sospechar organicidad, siendo especialmente sugestivo de germinoma.

P1d2d3-033

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL IDIOPÁTICA. ¿QUÉ SEGUIMIENTO DEBERÍAMOS HACER?

A.M. Prado Carro, P. Casano Sancho, A. Velasquez Rodríguez, A. Turón Viñas, N. Sanz Marcos

Servicio Endocrinología Infantil, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción:

La diabetes insípida central (DI) es poco frecuente en la edad pediátrica. Según las series entre un 12-54% se clasifican como idiopáticas, sin embargo, si realizamos un seguimiento a largo plazo un alto porcentaje se pueden reclasificar como procesos orgánicos. Nos proponemos estudiar nuestra casuística e identificar los casos de DI idiopática, así como describir su evolución.

Material y métodos:

Se revisan las historias de los pacientes con DI en los últimos 10 años. Se considera diagnóstico de DI la elevación de la osmolaridad plasmática e hiposmolaridad urinaria en depravación acuosa. El incremento de la osmolaridad urinaria > 50% tras una dosis de desmopresina de 0,1 mg/Kg se considera DI completa, y entre un 10-50%, parcial. Se realizó RMN inicial en todos los pacientes y control anual en los casos de DI idiopática.

Resultados:

Se registran 20 pacientes con diabetes insípida central, de edades comprendidas entre los 4 meses y los 15 años (media 6.5 años). La etiología más frecuente fue la tumoral (4 histiocitosis, 2 craneofaringiomas, 1 disgerminoma y 1 glioma). Se sigue la evolución de 3 pacientes con DI idiopática, realizando RMN anual. Después de entre 7 y 35 meses del diagnóstico inicial se detectan los siguientes procesos orgánicos: 2 histiocitosis, 1 germinoma bifocal. En dos de ellos se observaba previamente un engrosamiento del tallo (> 3mm), y elevación de beta-HCG en el LCR.

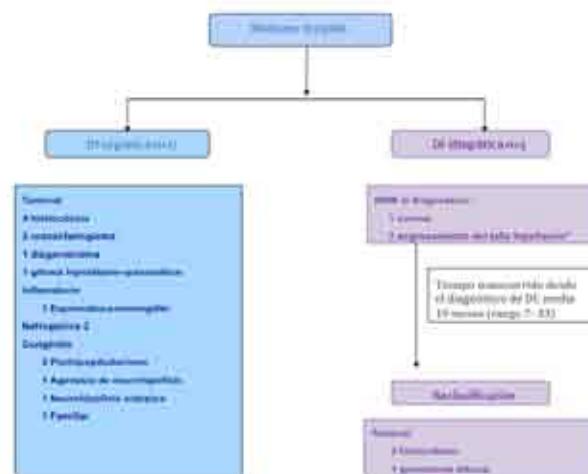
Discusión:

La diabetes insípida central puede ser la primera manifestación de una afectación orgánica. En las formas idiopáticas, el diagnóstico se obtiene por exclusión. Sin embargo no hay un consenso sobre el tipo de seguimiento, y no todas las series publicadas realizan un control radiológico seriado, a pesar de que se ha descrito que entre 30-50% de las formas DI idiopáticas serán reclasificadas como orgánicas. Como factores de riesgo descritos para identificar DI de causa orgánica se han propuesto: edad menor de 5 años, asociación de otros déficits de hormonas hipofisarias, engrosamiento del tallo hipofisario y/o disminución del tamaño de la adenohipofisis en RNM. Recomendamos un seguimiento con neuroimagen anual para identificar procesos orgánicos asociados que pueden ser diagnosticados tras un minucioso seguimiento.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

PACIENTES	1	2	3
SEXO	M	H	H
EDAD AL DIAGNÓSTICO DI	7 años	4,8 años	3,2 años
RNM INICIAL TALLO HIPOFISARIO	Engrosamiento 1.3-3.3 mm	Engrosamiento 1.3-4 mm	NORMAL
EDAD AL DIAG DEFINITIVO	8,3 años	5,5 años	5,9 años
β HCG EN LCR (U/L) (N<1.2)	1.5	1.5	<1.2
β HCG LCR/PLASMA	1.5/ 1.5	1.5<1.2	No
DECALAJE DI-DIAG DEF	7 MESES	16 MESES	34 MESES
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	GERMINOMA	HISTIOCITOSIS	HISTIOCITOSIS

Ilustración 1: Distribución de casos



P1d2d3-034

GERMINOMA OCULTO COMO CAUSA DE DIABETES INSÍPIDA CENTRAL. “CUANDO UNA IMAGEN NO SIEMPRE VALE MAS QUE MIL PALABRAS”

J.J. Alcón Saéz, P. Rodríguez-Cantón Pascual, L. Blanquer Fagoaga

Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

La Diabetes insípida central (DIC) es un patología poco frecuente que aparece como consecuencia de diferentes etiologías que incluyen malformaciones, enfermedades autoinmunes, infiltrativas (neo-

plasias o histiocitosis), traumatismos o alteraciones genéticas. La DIC idiopática es un diagnóstico de exclusión que supone el 15-30% de las DIC.

Caso clínico:

Paciente de 13 años diagnosticado de DIC a los 11 años con RNM cerebral con hipófisis normal sin identificar neurohipofisis, tallo hipofisario centrado, discretamente engrosado con captación homogénea de contraste. Se descartan sarcoidosis, histiocitosis e hipofisitis linfocitaria. Marcadores tumorales (β HCG y α fetoproteína) negativos. Estudio hormonal hipofisario normal. Se controla evolutivamente. Clínicamente bien con adecuado control clínico con desmopresina oral. Controles analíticos bioquímicos, hormonales y tumorales repetidamente normales. Se realizan RNM seriadas donde se aprecia leve engrosamiento del tallo que pasa de 3.9 a 5.8 mm de diámetro máximo en un periodo de 18 meses, sin evidenciarse lesiones tumorales primarias. A los 12,9 años con una EO de 12.5 años presenta inicio de DCSS con G2P2 A1, con un volumen testicular de 2 cc presentando unas FSH/LH indetectables y una testosterona de 1.45 ng/ml (elevada para el desarrollo testicular). Ante la discordancia clínico-analítica se repite, objetivándose FSH y LH < 0.2 mUI/ml con testosterona de 4.5 ng/ml. β HCG 35 mUI/ml (VN <5). Con el alto índice de sospecha de tumor secretor de β HCG se repite RNM donde persiste el leve engrosamiento del tallo sin evidenciarse imagen sugestiva de LOE. Se realiza β HCG en LCR: 100 mUI/ml. Ante la alta sospecha de Germinoma oculto se remite a Hospital de referencia para biopsia de tallo hipofisario.

Conclusiones:

Los germinomas intracraneales se localizan frecuentemente en la región pineal. La localización supraselar supone un 20-30% de los casos. Clínicamente se presentan como diabetes insipida, pudiendo presentar un rápido desarrollo de caracteres sexuales secundarios, con cifras de testosterona elevadas para el desarrollo testicular y las cifras de gonadotropinas. El engrosamiento del tallo hipofisario (aunque no es exclusivo) puede ser el único hallazgo pudiendo preceder durante mucho tiempo a la aparición de la lesión. La determinación de β HCG en LCR puede ayudar al diagnóstico pudiendo ser positiva incluso un año antes de la evidencia radiológica, por lo que debe recomendarse su realización en los pacientes con DIC y engrosamiento del tallo

P1d2d3-035

ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE ACTH EN PACIENTE CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

E. Verdejo Giménez, A. Adell Sales, C. Mingo Alemany, N. Pons Fernández, B. Cremades Romero, F. Moreno Macián

H. Universitario La Fe. Valencia

Introducción:

La Neurofibromatosis tipo 1 es un síndrome neurocutáneo, que se debe a una mutación en el gen NF1 que codifica la proteína neurofibromina. Desde el punto de vista endocrinológico puede asociar talla baja, pubertad precoz, enfermedad de Addison y feocromocitoma entre otros. En estos pacientes es frecuente la predisposición al desarrollo de tumores como tumor de Wilms, retinoblastomas, pero sobre todo tumores cerebrales de extirpe glial (astrocitomas, schwannomas, gliomas del nervio óptico), pero apenas existen casos descritos asociados a adenomas hipofisarios. En la literatura sólo hay 4 casos descritos, todos ellos en población adulta de los cuales sólo uno era funcional (secretor de prolactina). Presentamos el caso de un niño de 7 años con diagnóstico de NF1 y adenoma hipofisario productor de ACTH.

Caso clínico:

Niño de 7 años que consulta por aumento de ganancia ponderal y pubarquia en los últimos 6 meses. Diagnosticado de TDAH (en tratamiento con Metilfenidato). En la exploración física destacan manchas café con leche, fenotipo cushingoide y pubarquia II. Exploraciones complementarias: ACTH 57.7 pg/ml, Cortisol plasmático 26.4 mg/dl, DHEA-S 961 ng/ml, Androstenediona 3.77 ng/ml, Testosterona 0.58 ng/ml. Cortisol libre urinario 1032 mg/24h. Se realiza test de supresión con 1 mg y 8 mg de dexametasona sin evidenciarse frenación del eje. RM cerebral: nódulo en vertiente derecha de la glándula hipofisaria de 5 mm de diámetro de menor captación tras inyección de contraste intravenoso. RM tóraco-abdominal, catecolaminas y metabolitos en orina 24h; AFP y β -HCG: normales. Se interviene y el estudio anatomopatológico es compatible con adenoma productor de ACTH. Presenta panhipopituitarismo secundario a la intervención. Se solicita estudio genético: Mutación C5749+5_5749+8delGTAA en gen NF1, que da lugar a proteína NF1 truncada; compatible con Neurofibromatosis tipo 1.

Conclusiones:

- El adenoma hipofisario es una entidad muy poco frecuente en pediatría.
- En la Neurofibromatosis tipo 1 existe predisposición al desarrollo de tumores de diferentes estirpes celulares por lo que se recomienda vigilancia estrecha de estos pacientes.
- En la Neurofibromatosis tipo 1 no se han descrito otros casos asociados a adenomas hipofisarios productores de ACTH.

P1d2d3-036

VARIABILIDAD CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DE LOS QUISTES INTRAHIPOFISARIOS DE LA BOLSA DE RATHKE (QBR)

J. Rodríguez Lara⁽¹⁾, M.C. Sánchez Garre⁽¹⁾, S. San-

tos de Vega⁽²⁾, M.V.Marcos Salas⁽¹⁾

(1) Endocrinología, (2) Radiología, Hospital de Terrassa, Barcelona

A medida que avanza la capacidad de resolución de las nuevas técnicas de imagen se detectan lesiones hipofisarias que pueden causar nuevos retos de diagnóstico y de tratamiento. Los quistes ectodérmicos procedentes de los restos embrionarios de la bolsa de Rathke son tumores potencialmente complejos por su localización. Son lesiones quísticas, intraselares y benignas. En necropsias en jóvenes asintomáticos se ha establecido una prevalencia del 1.2%. Clínicamente se manifiestan con cefaleas, alteraciones visuales y endocrinas. En una amplia serie QBR se detecta Pubertad Precoz en un 18% de los pacientes. Los criterios radiológicos que establecen el diagnóstico son: lesiones de línea media situadas entre adenohipofisis y neurohipofisis, que no se realzan con el contraste, con intensidad de señal variable que depende de la presencia de proteínas intraquísticas.

Material:

Exponemos los datos clínicos de tres pacientes, en los cuales se ha realizado una RM por sospecha de patología hipofisaria. La primera paciente presenta una talla baja patológica con deficiencia de GH y la presencia de un quiste intrahipofisario, de 4 mm de diámetro. Las siguientes pacientes son dos niñas de 6 y 7 años que consultaron por avance de la pubertad. Clínica y analíticamente se establece el diagnóstico de Pubertad Precoz Central progresiva y en la RM se detectan lesiones quísticas intraselares con las características ya citadas de 3 y 4 mm de diámetro respectivamente. En adultos, se han detectado cuatro pacientes con masa hipofisaria compatible con quiste de la bolsa de Rathke y acompañados de diferente sintomatología: cefalea, hipoacusia e hiperprolactinemia. Se discuten las posibilidades de evolución y el seguimiento más adecuado en pacientes asintomáticos. Ante la presencia de alteraciones visuales se recomienda la extirpación por vía intranasal. Recidivan en un 8-10% de los pacientes.

Conclusiones:

- 1.-La presencia de QBR es un hallazgo poco frecuente en edad pediátrica.
- 2.-Su detección en tres pacientes en dos años nos hace pensar que cada vez se diagnosticará con mayor frecuencia.
- 3.-Es posible que estos hallazgos puedan ser catalogados como incidentalomas a pesar de la clínica acompañante.

P1d2d3-037

PSEUDOHIPOPARIATROIDISMO: ESTUDIO DE 7 PACIENTES PEDIÁTRICOS

L.M. Velásquez Puentes, D. Yeste Fernández, M.

Gussinyè Canadell, M. Clemente León, L. Losada Burbano, S. Grau Montero

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

El pseudohipoparatiroidismo es una enfermedad heterogénea, cuya característica es el compromiso en la respuesta a algunas hormonas que activan la vía del AMPc, a través de su receptor acoplado a proteína Gs-alfa, principalmente la PTH. Sus principales subtipos, el Ia y el Ib, están determinados por mutaciones en el gen GNAS o en su impronta, este gen codifica la proteína Gs-alfa. La alteración bioquímica predominante es la hipocalcemia e hipercalcemia, asociadas a PTH elevada. En el pseudohipoparatiroidismo la está presente el fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), mientras que en el Ib puede estar ausente o presentarse levemente. Mutaciones en GNAS también se han descrito en pacientes con OHA sin alteraciones bioquímicas, entidad denominada pseudopseudohipoparatiroidismo.

Pacientes y método:

Análisis retrospectivo de las características clínicas, forma de presentación, evolución y defecto genético de 7 pacientes diagnosticados de pseudohipoparatiroidismo (3 hombres y 4 mujeres). La edad media al diagnóstico fue 6.9 años (rango: 1.5 a 14.5 años), actualmente 3 son adultos y 4 son menores de 9 años. El diagnóstico se estableció por la presencia de PTH elevada en todos, media de 420 pg/ml (rango: 86 a 1056 pg/ml), asociada a hipocalcemia e hipercalcemia en 5 de los casos. En 4 pacientes se realizó estudio del gen GNAS detectándose mutaciones inactivantes. Seis pacientes presentaban características de OHA y en el curso de su evolución mostraron elevación moderada de TSH con anticuerpos antitiroideos negativos y T4L normal, en cuatro de ellos como manifestación inicial. Una mujer presentó hipogonadismo, el cual se manifestó con amenorrea secundaria. Los estudios de secreción de hormona de crecimiento se realizaron en 3 pacientes, resultando deficitarios. Las tallas finales de los pacientes actualmente adultos son inferiores a -2.5 DE, incluso en el paciente que recibió tratamiento con GH (talla final: -3.7 DE). Dos de los niños estudiados son hermanos y su madre presenta pseudopseudohipoparatiroidismo confirmado.

Conclusiones:

El fenotipo de OHA y las anomalías del metabolismo fosfocálcico son la forma de presentación más usual del pseudohipoparatiroidismo, no obstante la asociación de talla baja con hipotiroidismo subclínico, en pacientes que presentan alguna característica de OHA, debe hacer sospechar esta entidad.

P1d2d3-038

FENOTIPOS ASOCIADOS A MUTACIONES INACTIVANTES DEL GEN GNAS

J.M. Martos Tello ⁽¹⁾, E. Guillén Navarro ⁽¹⁾, D. Calvo Martínez ⁽¹⁾, M.J. Ballesta Martínez ⁽¹⁾, A. Escribano Muñoz ⁽¹⁾, V. López González ⁽¹⁾, A. Gutiérrez Macías ⁽¹⁾, L. Castaño González ⁽²⁾

⁽¹⁾ Sección de Endocrinología. Unidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia; ⁽²⁾ Unidad de Investigación. Laboratorio de Genética Molecular. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Introducción

El gen GNAS codifica la subunidad alfa de la proteína G. Mutaciones inactivantes en heterocigosis del gen GNAS (20q13.2) se han asociado a fenotipos variables, incluyendo pseudohipoparatiroidismo, osteodistrofia hereditaria de Albright, heteroplasia ósea progresiva y osteoma cutis. Este gen está sometido a imprinting genómico y el origen parental de la mutación puede determinar un fenotipo diferente.

Metodología

Presentamos 5 casos diagnosticados en nuestro servicio en los 2 últimos años de mutaciones inactivantes del gen GNAS.

Casos clínicos

Caso 1:

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a. Mujer. Inicia crisis convulsivas con 11 meses (PTH 386 pg/ml, Fosforo: >9mEq/L, Calcio: 7.1 mg/dL). Fenotipo Albright. Calcificación hoz cerebral, Arnold-Chiari 1, hipopsiquismo. Mutación Met11le en heterocigosis en el exón 1, *de novo*.

Caso 2:

Fenotipo asociado a mutaciones GNAS. Mujer. Remitida a los 9 meses por alteraciones esqueléticas. Osteoma cutis, cifoescoliosis grave, retraso psicomotor leve. No presenta pseudohipoparatiroidismo ni endocrinopatías. Mutación c.348 en heterocigosis, exón 5 *de novo*.

Caso 3:

Pseudopseudohipoparatiroidismo. Mujer, 10 años, remitida por talla baja y encefalopatía perinatal. Paraparesia espástica. Osteoma Cutis. Fenotipo Albright. Ca/P repetidamente normal Celiaquía y Tiroiditis de Hashimoto. Mutación c.21dupT en heterocigosis, exón 1, *de novo*.

Caso 4:

Pseudohipopartiroidismo tipo 1a. Mujer. Presentación a los 7 años con crisis convulsivas generalizadas (PTH 330 pg/ml, Fosforo: 9.5mEq/L, Calcio: 5 mg/dL). Fenotipo Albright. Calcificaciones intracra-

neales. Hipotiroidismo. Mutación c.312 + 5G>A en heterocigosis , exón-intron 4, *de novo*.

Caso 5:

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1b: Varón. Hallazgo casual de hipocalcemia a los 19 años (PTH 159 pg/ml, Fosforo: 6mEq/L, Calcio: 7.8 mg/dL). Asintomático. No fenotipo Albright. Agenesia 7 dientes. Calcificaciones cerebrales. No endocrinopatías. Pérdida de metilación del exón A/B, asocia delección típica en el genSTX16. Idénticos hallazgos en madre.

Discusión y conclusiones

Las mutaciones inactivantes del GNAS producen diferentes fenotipos en nuestros casos, concordantes con los descritos en la literatura. Las alteraciones endocrinas no constituyen el único motivo de consulta y hay que tener en cuenta aquellos pacientes que se presentan con anomalías esqueléticas. Uno de los pacientes presenta cifoescoliosis grave progresiva además del osteoma cutis, siendo la primera vez que se describe, según nuestro conocimiento, esta asociación clínica con mutación en GNAS.

P1d2d3-039

PSEUDOHIPOPARIODISMO IB ESPORÁDICO POR PÉRDIDA DE METILACIÓN COMBINADA.

F.J. Núñez Rodríguez ⁽¹⁾, C. Fernández Ramos ⁽¹⁾, R. Garagorri Aguirre ⁽²⁾, G. Pérez-Nanclares Leal ⁽³⁾, L. Castaño González ⁽³⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría-Endocrinología Infantil,.Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; ⁽²⁾ Centro de Salud Gazteleku, Bilbao; ⁽³⁾ Unidad de Investigacion, Hospital de Cruces, Barakaldo. Bizkaia

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una rara enfermedad con prevalencia global estimada de 3,4 casos/ 1 millón, caracterizada por resistencia a la parathormona (PTH), hipocalcemia e hiperfosfatemia. Se distinguen distintos tipos en función de criterios clínicos (Osteodistrofia hereditaria de Albright y resistencia hormonal aislada o múltiple), biológicos y actualmente genéticos y epigenéticos. El tipo Ib cursa con resistencia aislada a la PTH sin fenotipo Albright, y se debe a alteraciones en el patrón de metilación del locus GNAS.

Objetivo:

Presentar un caso de PHP Ib por defecto en la metilación combinada de los exones A/B y XLAs, diagnosticado tras el hallazgo de alteraciones del metabolismo del calcio en un control realizado por su pediatra.

Paciente de 13a. de origen saharaui que presenta hipocalcemia (5,97 mg/dl) e hiperfosfatemia (10,53 mg/dl) severas. Asocia hipovitaminosis D (Vit D 25

$\text{OH} < 4 \text{ ng/ml}$) con fosfatasas alcalinas normales. PTH elevada (190 ng/ml). Clínicamente se encuentra bien, aunque refiere debilidad general con sensación de entumecimiento en extremidades, dificultad para la manipulación fina y últimamente, sus familiares observan ligera afasia expresiva con esporádica alteración al ordenar la secuencia de las palabras en las frases y bradilalia. El fenotípico y la somatometría son normales. Presenta signos de tetania latente (Chvostek y Trouseau positivos). Resto de series hormonales, densitometría ósea, función renal, serie esquelética y fondo de ojo normales. No existen otros familiares con alteraciones clínicas ni fenotípicas compatibles con esta entidad. Se trata inicialmente con 1-25-OH VitD a dosis de 0,75 mcg/día + Ca oral 1500 mg/día, mostrando lenta pero paulatina mejoría clínica, precisando 6 meses para la normalización de los iones séricos.

Estudio genético:

No presenta alteraciones en el estudio de los 13 exones codificantes del GNAS. Mediante MS-MLPA se encuentra pérdida de metilación combinada de exones XLαs y A/B. No se han observado delecciones asociadas.

Dada la escasez de casos y bibliografía referida a este subtipo de PHP, presentamos este paciente con el propósito de contribuir al mejor conocimiento de la entidad y favorecer así la determinación de su prevalencia real.

ecografía abdominal se observa riñón pérvico en herradura. Asocia refluo vesicoureteral leve, posteriormente resuelto. A los 7 meses reingresa por hipocalcemia severa e insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada. Desde los cuatro años se objetiva pérdida de audición progresiva. Se realizan potenciales auditivos y audiometría compatibles con sordera neurosensorial moderada. Durante su seguimiento ha presentado numerosos ingresos por descompensación del metabolismo fosfocalcico con gran repercusión en la función cardíaca, conservando función renal normal. Asimismo presenta asma alérgico, lesiones cutáneas con triptasa elevada y fusión vertebral cervical. El cociente intelectual es normal. En la exploración destaca peso y talla en P3, facies triangular, cabello rubio claro, ptosis palpebral izquierda, pabellones auriculares grandes con hélix gruesos, lesiones cutáneas hipo/hipocrómicas dispersas, genitales externos femeninos con ano anterior y desarrollo puberal Tanner 2. Se realiza: cariotipo 45,XX con traslocación Robertssoniana entre los cromosomas 14 y 15; t(14q;15q) *de novo* y ecografía pérvica con ovarios prepúberales y no visualización de útero. Con la sospecha de síndrome HDR se estudia el gen GATA3 mediante secuenciación hallándose el cambio de secuencia en el exón 4 p.L290P. Un cambio de secuencia en este residuo tan conservado evolutivamente se prevé sea patogénico; están en curso el estudio molecular en los padres (asintomáticos) y en controles sanos para confirmarlo.

Comentarios:

Presentamos un caso de síndrome HDR con un cambio no descrito en GATA3. La paciente comparte características con la asociación MURCS, de la que no se conoce causa genética. Su pronóstico se empobrece por la presencia de una miocardiopatía de origen incierto y extremadamente sensible a las oscilaciones del calcio.

P1d2d3-040 NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN GATA3 ASOCIADA A SÍNDROME HDR

A. Carcavilla Urquí ⁽¹⁾, C. Villalba ⁽¹⁾, M. Güemes ⁽¹⁾, M. Villamar ⁽²⁾, A. Aragón ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ⁽²⁾ Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERER, ISCIII. Madrid

Introducción:

El síndrome HDR (*Hypoparathyroidism, Sensorineural Deafness, Renal Dysplasia*) es una enfermedad congénita infrecuente, clínicamente heterogénea. Asocia hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y anomalías renales, entre otras. Se han descrito mutaciones en el gen GATA3 (10p15) que dan lugar a haploinsuficiencia de la proteína. Presentamos una paciente con síndrome HDR con un cambio no descrito en GATA3.

Caso clínico:

Ingresó al nacimiento por prematuridad detectándose hipocalcemia, hiperfosfatemia con PTHi baja compatibles con hipoparatiroidismo y se inició tratamiento con calcio, magnesio y vitamina D. En la

P1d2d3-041

PSEUDOPSEUDOHIPOPARIATOIDISMO SECUNDARIO A MUTACIÓN DE NOVO

A. Adell Sales, E. Verdejo Giménez, B. Cremades Romero, C. Mingo Alemany, N. Pons Fernández, F. Moreno Macián

H. Universitario La Fe. Valencia

Introducción:

La osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) es un fenotipo característico que incluye talla baja, obesidad, braquidactilia, facies redondeada y retraso mental leve. La OHA puede asociarse a pseudohipoparatiroidismo tipo I, presentado resistencia a la hormona paratiroidea (PTH) y otras hormonas, o presentarse de forma aislada denominándose entonces pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP).

El PPHP es un trastorno genético poco frecuente que precisa de un alto índice de sospecha para su diagnóstico dada la normalidad de los exámenes complementarios. Presentamos el caso de una paciente afecta de OHA y su evolución.

Caso clínico:

Niña de cinco meses remitida a la consulta de Endocrinología por talla baja. Destaca a la exploración facies peculiar con raíz nasal ancha, deprimida, miembros cortos y braquidactilia. En exploraciones complementarias se realiza cariotipo (46XX) y analíticas con determinaciones hormonales que son normales. Con sospecha de pseudohipoparatiroidismo por fenotipo compatible se realiza calcio, fósforo y PTH que resultan normales. Durante seguimiento aparecen metaplasias óseas en brazo que refuerzan sospecha clínica. Dado mal pronóstico de talla se inicia tratamiento con hormona de crecimiento (GH) a los 4 años, con mejoría en velocidad de crecimiento. Se realiza estudio genético con sospecha de pseudopseudohipoparatiroidismo, se detecta mutación c.432+1G→A (descrita en un paciente con pseudopseudohipoparatiroidismo). No se detectó la mutación en los padres. Inicia pubertad a los 9 años con talla de 122 cm y rápida progresión de caracteres sexuales por lo que se inicia tratamiento con análogos de GnRH para frenarla por pronóstico de talla desfavorable. A los 12 años se retira con una talla de 135 cm. Actualmente continua tratamiento con GH. En las últimas analíticas presenta elevación discreta de PTH (hasta 228 pg/mL) con calcio y fósforo normales.

Conclusiones:

EL PPHP es un trastorno genético poco frecuente de difícil diagnóstico por la variabilidad clínica con la que se presenta. El estudio genético no permite distinguir entre PHP y PPHP lo que hace preciso continuar controles analíticos dado el riesgo de aparecer resistencias hormonales. La talla baja en estos pacientes es secundaria a múltiples factores, en nuestra paciente la respuesta al tratamiento con GH inicialmente ha sido favorable.

P1d2d3-042

CREACIÓN DEL CONSORCIO EUROPEO PARA EL ESTUDIO DEL PSEUDOHIPOPARIODISMO

G. Perez de Nanclares Leal⁽¹⁾, Caroline Silve⁽²⁾, Olaf Hiort⁽³⁾, Susanne Thiele⁽³⁾, Luisa de Sanctis⁽⁴⁾, Anna Spada⁽⁴⁾, Kathleen Freson⁽⁵⁾, Agnes Linglart⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Laboratorio de (Epi) Genética Molecular, Hospital Universitario de Alava, Vitoria-Gasteiz. ⁽²⁾ INSERM U986, Hospital Saint-Vincent de Paul, Paris, Francia. ⁽³⁾ Universidad de Lübeck, Dpto Pediatría, Lübeck, Alemania. ⁽⁴⁾ Universidad de Turin, Hospital Infantil Regina Margherita, Turin, Italia, ⁽⁵⁾ Center for Molecular and Vascular Biology, Leuven, Bélgica.

ca. ⁽⁶⁾ INSERM U986 et Endocrinologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Francia

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) constituye un grupo de endocrinopatías raras, de características clínicas heterogéneas, cuyo factor común es la resistencia hormonal, principalmente a la PTH. La mayoría de los pacientes con PHP portan alteraciones genéticas o epigenéticas en el locus improntado GNAS, presentando defectos en la actividad de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gsα), necesaria para la señalización de hormonas tales como la PTH y la TSH. Sin embargo, Gsα está en el epicentro de muchos procesos biológicos como el crecimiento, el metabolismo óseo, el desarrollo del cerebro o el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Si bien la resistencia a la PTH se ha estudiado en profundidad, los otros aspectos clínicos aún están por desarrollar. Además, en un número no desdeñable de pacientes con PHP no se ha identificado la causa (epi) genética subyacente. Ante esta coyuntura, se ha creado el Consorcio Europeo para el estudio del pseudohipoparatiroidismo.

Objetivos:

1. Permitir la descripción conjunta de los parámetros clínicos, bioquímicos y moleculares así como su evolución durante el crecimiento y el envejecimiento.
2. Expandir el diagnóstico molecular de PHP a todos los pacientes a través de una combinación de ensayos genéticos, epigenéticos y funcionales incluyendo el intercambio de muestras biológicas.
3. Mejorar la atención sanitaria a través de una mejor caracterización de las enfermedades relacionadas.
4. Permitir la realización de ensayos clínicos en PHP, dado que las tres consecuencias más importantes de la enfermedad (talla baja, obesidad y osificaciones heterotópicas) afectan la calidad de vida de los pacientes y requieren el desarrollo de nuevos tratamientos.

Metodología:

Creación de una base de datos en red para recoger las características clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes del consorcio en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. Validación de la metodología empleada para realizar los estudios genéticos y epigenéticos en los distintos centros mediante estudios de calidad EQA (European Quality Assurance).

P1d2d3-043

PSEUDOHIPOPARIODISMO-Ia

J. Bosch Muñoz, G. Nadal Rey, L. Minguey Domingo, L. Castaño González, X. Soria Gili, E. Sole Mir Hospital Universitario Cruces. Universidad País Vasco. Ciberer, Barakaldo. Bizkaia

Introducción:

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia tisular (hueso y riñón) a la paratohormona (PTH). El PHP-*Ia* es la forma más frecuente y asocia resistencia hormonal múltiple, signos clínicos de osteodisfrofia hereditaria de Albright (OHA) y mutaciones en el gen GNAS codificador de la proteína G_α.

Caso clínico:

Niña de 35 meses diagnosticada en otro centro de hipotiroidismo congénito con ecografía tiroidea normal en tratamiento sin otros antecedentes de interés. Acude por impotencia funcional de brazo izquierdo tras leve traumatismo. A la exploración física: peso 19.5kgs (P>97), talla 97cm (P75). Fenotipo peculiar (facies redonda, epicanthus, raíz nasal ancha y hundida, hipodontia y brachialangia de predominio distal) y ligero retraso psicomotor.

Palpación de nódulos subcutáneos mal delimitados de consistencia dura en región lumbar compatible con placas de calcinosis. Se realiza estudio complementario con serie ósea que muestra imagen de menor densidad generalizada y calcificación a nivel de partes blandas (pulgar de mano derecha y región subacromial de hombro izquierdo). TC craneal sin calcificaciones. Estudio analítico con normocalcemia y fósforo en límites altos de normalidad (Calcio total 9.42mg/dL; Fosfato inorgánico 6.07mg/dL) con PTH (27.5 pmol/L) y fosfatasa alcalina ósea (51.01 mcg/L) aumentadas. Resto de analítica sanguínea normal. Con los resultados obtenidos y ante la sospecha de enfermedad endocrina con afectación hormonal múltiple se realizan estudios genéticos a madre e hija del que se obtiene mutación del gen GNAS (afección en heterozigosis del exón 7 con delección de cuatro nucleótidos en posición 565) compatible con PHP-*Ia*.

Discusión

El tipo más común es PHP-*Ia* que es transmitido por herencia autosómica dominante con expresividad variable. La resistencia a la PTH es por el déficit específico de la subunidad α de la proteína G activadora (G_α). La proteína G_α activa la producción de AMP cíclico intracelular en varios tejidos del sistema endocrino por lo que muchos pacientes con PHP-*Ia* muestran otras resistencias hormonales (tirotropina, gonadotropinas). El gen GNAS presenta el fenómeno de *imprinting* paterno que condiciona la expresión clínica. En nuestro caso la madre con OHA sin alteraciones analíticas es la que transmite la mutación que deriva en un cuadro de PHP a nuestra paciente.

P1d2d3-044

VARIACIONES FENOTÍPICAS Y BASES MOLECULARES EN EL PSEUDOHIPOPARIODISMO TIPO I (*Ia* y *Ib*)

M. Güemes Hidalgo ⁽¹⁾, F. Caballero Mora ⁽¹⁾, L. Fuente Blanco ⁽¹⁾, G. Pérez De Nanclares Leal ⁽²⁾, M. T. Muñoz Calvo ⁽³⁾, J. Argente Oliver ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Unidad de Crecimiento y Metabolismo, Madrid, ⁽²⁾ Hospital Txagorritxu, Laboratorio De Genética Molecular, Vitoria, ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Madrid. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción:

El pseudohipoparatiroidismo comprende un grupo heterogéneo de enfermedades (PHP tipo *Ia* y PHP tipo *Ib*) caracterizadas por alteración en la señalización de diferentes hormonas (principalmente PTH), que alteran las vías dependientes de AMPc de la proteína G_α.

Pacientes:

Se presentan dos casos clínicos de pseudohipoparatiroidismo (hipocalcemia e hiperfosfatemia, con niveles elevados de PTH por resistencia periférica a su acción), con diferentes fenotipos.

Métodos y resultados:

Mediante secuenciación un paciente presentó una mutación en GNAS. El segundo no mostró ninguna mutación en GNAS, pero sí una alteración en el patrón de metilación, siendo en ambos casos *de novo*.

	Caso 1 (PHP <i>Ia</i>)	Caso 2 (PHP <i>Ib</i>)
Sexo / Etnia	Mujer / Hispana	Varón / Caucásico
Antropometría RN	Desconocida	LRN -2,26 DE
Edad al diagnóstico	13a 1m	7a 10m
Talla al diagnóstico (cm)	143,7 (-1,6 DE)	113,2 (-2,26 DE)
Talla diana familiar (cm)	149,2 (-2,09 DE)	180,5 (+0,81 DE)
IMC (kg/m ²)	+2,5 DE	+2 DE
Estadio puberal Tanner	V	I
Fenotipo	Talla baja. Obesidad. <i>Facies</i> redondeada. Cuello corto. Braquidactilia (acortamiento de metatarsianos y metacarpianos). Calcificaciones subcutáneas e intracraneales. Cataratas lenticulares.	Talla baja. Signos radiológicos menores en manos y pies.
Retraso psicomotor	Grave	Leve
Serie ósea	Osteitis fibroquística. Escoliosis lumbar.	Normal
Calcio total (mg/dl)	5,2 (↓) (vn: 8.8-10.8)	7,5 (↓)
Calcio iónico (mmol/L)	0,58 (↓) (vn: 1.1-1.4)	0,9 (↓)
Fosforemia (mg/dl)	9,2 (↑) (vn: 2.7-5,3)	7,7 (↑)
PTH intacta (pg/ml)	755 (↑) (vn: 10-65)	976 (↑)
Resistencia en otras hormonas	TSH: 7,7 mU/ml (vn: 0.36-5,5) T4 libre: 0.61 ng/dl (vn: 0.65-1,4)	TSH: 3,02 mU/ml T4 libre: 0.85 ng/dl
Estudio del gen GNAS	c.565-568delGACT p.D189MfsX14	Pérdida completa de metilación en los exones NESpas, XLαs y A/B
Actividad de proteína G _α	↓	Normal

Conclusiones:

Las distintas alteraciones genéticas y epigenéticas en el locus *GNAS*, asociadas a pseudohipoparatiroidismo, determinan fenotipos variables, así como la posible resistencia combinada a otras hormonas.

P1d2d3-045

NUEVAS EVIDENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ACRODISOSTOSIS CON RESISTENCIA MULTIHORMONAL Y PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO IA

O. Rubio Cabezas ⁽¹⁾, A. Pereda Aguirre ⁽²⁾, S. Beirrade Zubiri ⁽³⁾, M^a T. Muñoz Calvo ^(1,4,5), J. Argente Oliver ^(1,4,5), G. Pérez de Nanclares Leal ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Madrid; ⁽²⁾ Laboratorio de (Epi) Genética Molecular, Hospital Universitario de Alava, Vitoria-Gasteiz; ⁽³⁾ Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; ⁽⁴⁾ Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid; ⁽⁵⁾ CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

La acrodisostosis es una displasia esquelética caracterizada por talla baja, braquidactilia con metacarpianos y metatarsianos cortos y falanges en cono, e hipoplasia nasal. En caso de asociarse a resistencia multihormonal (fundamentalmente PTH y TSH), puede confundirse clínicamente con el pseudohipoparatiroidismo tipo Ia (PHP-Ia). La acrodisostosis con resistencia multihormonal está causada por mutaciones en el gen *PRKAR1A*, que participa en la vía de señalización intracelular de la proteína Gsα.

Pacientes y métodos:

Se secuenció el gen *PRKAR1A* en cinco pacientes con diagnóstico clínico de PHP-Ia en los que previamente se habían descartado alteraciones genéticas y epigenéticas en el locus *GNAS*.

Resultados:

Tres de los cinco pacientes presentaron una mutación en heterocigosis en *PRKAR1A*. El estudio de los progenitores reveló el origen *de novo* de la mutación en todos los casos. El análisis detallado de los datos clínicos de los pacientes mostró, junto a la resistencia multihormonal, alteraciones óseas características de la acrodisostosis.

Conclusiones:

La acrodisostosis es una enfermedad infradiagnosticada que se confunde con el PHP-Ia. El estudio radiológico exhaustivo de los pacientes con talla baja y resistencia a PTH podría orientar mejor el diagnóstico clínico y el estudio genético a realizar.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Mujer	Varón	Mujer
Edad actual	3a 4m	12a 6m	8a
Talla (cm)	91,3 (-1,6 DE)	138,6 (-2,1 DE)	113,4 (-2,8 DE)
Talla diana familiar (cm)	166 (+0,3 DE)	168,1 (-1,4 DE)	158,9 (-0,9 DE)
IMC (kg/m ²)	17,4 (+0,9 DE)	22,3 (+0,5 DE)	16,4 (-0,4 DE)
Estadio puberal Tanner	I	III	I
Mutación en <i>PRKAR1A</i>	p.Q285R	p.R368X	p.R368X
Antropometría al nacimiento:			
- Edad gestacional (sem)	40	39	38
- Peso al nacer (g)	2400 (-2,4 DE)	2840 (-1,2 DE)	2270 (-1,9 DE)
- Longitud al nacer (cm)	49 (0 DE)	47 (-1,6 DE)	45 (-2,2 DE)
Alteraciones en el momento del diagnóstico:			
a) Óseas:			
- Disostosis periférica	Sí	Sí	Sí
- Braquidactilia generalizada	Sí	Sí	Sí
- Hipoplasia nasal	Sí	Sí	Sí
b) Analíticas:			
- PTH intacta	Elevada	Elevada	Elevada
- Calcemia	Normal	Normal	Normal
- Fosforemia	Normal	Normal	Normal
- TSH	Elevada	Elevada	Elevada
- T4 libre	Normal	Normal	Disminuida

P1d2d3-046

APORTACIONES DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES EN EL MANEJO DE LAS NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES EN EL NIÑO

M^a I. Gálvez Aguilar ⁽¹⁾, R. Espino Aguilar ⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. UGC Pediatría y Neonatología; ⁽²⁾ Unidad de Investigación. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme, Sevilla

Introducción:

Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN), constituyen un grupo heterogéneo con una prevalencia de 2-20 casos/100.000 habitantes. Pueden ser esporádicas o familiares, con herencia AD y alta penetrancia. La manifestación más frecuente de MEN1 es el hiperparatiroidismo (HPT) primario (50% adenomas), excepcional en niños, también afecta a páncreas endocrino y adenohipofisis. El gen responsable está en cromosoma 11q13 (75-80% de casos). La MEN2 suele debutar en la infancia, y engloba 3 formas clínicas con la característica común de asociar carcinoma medular de tiroides (CMT), por mutación del protooncogén RET (10q11.2): MEN2a, caracterizada por triada CMT (100%), feocromocitoma (50%) e HPT primario (20%); MEN2b, más agresivo, se diferencia por presentar neuromas cutáneomucosos y fenotipo marfanoides; y CMT familiar, cuya única manifestación es dicho tumor.

Casos clínicos:

1) Varón, 10 años, con mareos e hipercalcemia (12.1 mg/dL). En estudio se encontró elevación de PTH y 2 adenomas en glándula paratiroides inferior izquierda (ecografía / gammagrafía). AF de MEN1. Estudio genético: mutación familiar n465AAG exón 2 (11q13). Se realizó paratiroidectomía parcial (la pieza quirúrgica mostraba hiperplasia). Desde entonces asintomático, con calcio y PTH normales.

2) Varón, 4 años, AF de MEN2a. Asintomático y pruebas complementarias normales. Estudio genético: mutación familiar protooncogén RET C634Y exón 11. Se realizó tiroidectomía total y la anatomía

patológica mostró 2 focos de CMT (3 mm). Sigue tratamiento con Levotiroxina, controles analíticos normales.

Comentario:

El desarrollo de la genética molecular ha permitido el diagnóstico y tratamiento precoces en los MEN, pudiendo modificar así la evolución natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico. Claro ejemplo de ello son los 2 casos que presentamos, que a pesar de la corta edad y la escasez de sintomatología, en ambas piezas quirúrgicas ya existía un estadio pretumoral con hiperplasia (caso 1) y focos de microcarcinoma (caso 2), con una buena evolución posterior tanto clínica como en los exámenes de laboratorio.

P1d2d3-047

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO I (SPA)

Mº V. Tarazona Casanay, J.J. Hernández Server, Mª A. Esparza Sánchez Estertornador Galla, B. Martín Parra

Hospital General de Castellón

Introducción:

El SPA Tipo I es infrecuente, incidencia 1/ 100000, y predominio femenino 2,4/1. Herencia autosómica recesiva, relacionado con el gen AIRE (autoinmune regulador) del CRM 21q 22.3. Denominado también APECED (Autoinmune polyendocrinopathy- candidiasis – ectodermal – dystrophy). Para su diagnóstico son necesarios 2/ 3 criterios. Candidiasis muco-cutánea crónica antes de 5 años, hipoparatiroidismo antes de los 10, e insuficiencia suprarrenal antes de los 15. Se asocia a otras endocrinopatías autoinmunes (hipogonadismo hipogonadotropo, insuficiencia gonadal, DM1, enf. tiroidea), enf. gastrointestinales (hepatitis activa crónica, mal absorción, anemia perniciosa), enf de la piel (vitílico alopecia), defectos inmunológicos (celular, humoral), distrofias ectodérmicas.

Caso clínico:

Antecedentes sin interés. 4 años: acolia coluria Analítica. GPT 239 GOT187 GGT 278. Virus hepatotropos (negativa) ECO abdominal: vesicular barro biliar. Se aprecia hipocalcemia con hiperfosfatemia. PTH normal. Uñas deslustradas. Solicitan alta voluntaria. 5 años: crisis comicial Calcio 5.9 P8, 7 PTH 3.9 y EEG: patológico. Transaminasas normales. Hipoparatiroidismo se inicia tratamiento con Rocaltrol Calcio y Ac. Valpróico asocia onicomicosis resistente al tratamiento. 9 años: clínica de vómitos, decaimiento, insuficiencia mineralocorticoidea Na 125 K 8,3 PH 7,1. BI 10 EB – 18 Aldosterona 100 Renina > 350 Cortisol 17.AC antisuprarrenales +. Se pauta Fluorhidrocortisona. 10 años: convulsión

hipocalcémica (calcio 4,8 P 6) Se objetiva ACTH 1250 Cortisol 3,7 insuficiencia corticoidea por lo que se inicia tratamiento con Hidroaltesona. Clínica acompañante. Síndrome mal absortivo 10 años. Tratamiento enzimas pancreáticas y suplementos vitamínicos. Insuficiencia gonadal ausencia de caracteres sexuales secundarios a los 13 años FSH 89 LH 14 E2<20 SDHEA<150 Androstendiona 0. Tratamiento inductor pubertad. Hepatitis autoinmune 19 años. GOT 832GPT1119GGT113 Albúmina 3,7. Bili 46 Eco abd sugestiva de fibrosis moderada .Se pauta tratamiento inmunosupresor. Alopecia, cabello ralo, distrofia ungueal, hipoplasia dental. Controles seriados: tiroides y ac antitiroideos, ATA normales. Insulina glucemia Normal. Anti GAD Anti IA2 Positivos.

Conclusión:

Candidiasis resistente al tratamiento e hipoparatiroidismo que implica seguimiento continuo dado el carácter progresivo y gravedad de la clínica. El diagnóstico es clínico, se puede complementar con estudio del Gen AIRE. Precisará tratamiento según la clínica acompañante.

P1d2d3-048

ALENDRONATO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS SECUNDARIA A LA ENFERMEDAD DE CROHN

E. Palomo Atance, MªJ. Ballester Herrera, E. Martín Campagne, CMª. López López, P. Giralt Muiña, MJ. Sánchez Fernández

Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario de Ciudad Real

Introducción:

La osteoporosis es un hallazgo frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn, habiéndose objetivado hasta en el 57% de ellos. Se ha observado en adultos que el tratamiento con bifosfonatos orales, conjuntamente con el tratamiento de la enfermedad de Crohn, ha incrementado la densidad mineral ósea (DMO) disminuyendo la frecuencia de complicaciones asociadas. Sin embargo, no existe evidencia sobre su eficacia en la edad pediátrica.

Caso clínico:

Paciente mujer diagnosticada de enfermedad de Crohn a los 11 años y en tratamiento con azatioprina. En el momento del diagnóstico, además de los síntomas digestivos presenta dolor persistente a nivel lumbar y de miembros inferiores. Refiere antecedente de dos fisuras en miembros superiores sin traumatismo aparente. Se realiza densitometría ósea (*DXA, dual-energy X-ray absorptiometry*) observándose una DMO con un Z score de -3,35 para edad y sexo. Dada la clínica y la DMO se inicia

tratamiento con alendronato oral 10 mg/día previa autorización como medicamento de uso compasivo. En controles posteriores presenta mejoría de los síntomas digestivos con disminución del dolor óseo hasta desaparecer, sin fracturas óseas y con normalización progresiva de la DMO (Z score de +0,73 para edad y sexo). No se observaron efectos secundarios en relación al tratamiento.

Conclusiones:

1. La osteoporosis es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn, por lo que deben hacerse controles de DMO durante su seguimiento clínico.
2. El tratamiento con alendronato oral produce una mejoría clínica y densitométrica, mostrando una buena tolerancia por parte de los pacientes.

Al ser un tratamiento ambulatorio, supone un menor coste económico frente a las pautas con bifosfonatos intravenosos, que requieren ingreso hospitalario.

P1d2d3-049

OSTEOPOROSIS Y HEPATOBLASTOMA

L. Salamanca Fresno⁽¹⁾, S. Riesco Riesco⁽²⁾, L. Gutiérrez Pascual⁽¹⁾, A. C. Barreda Bonis⁽¹⁾, P. García de Miguel⁽²⁾, I. González Casado⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica; ⁽²⁾ Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

La osteoporosis es una enfermedad sistémica en la que existe una disminución de la masa ósea de etiología variable. Presentamos el caso clínico de un paciente con una osteoporosis de etiología poco común.

Caso clínico:

Paciente varón caucásico de 12 meses ingresado a cargo del servicio de Hemato-oncología de nuestro Hospital para tratamiento quimioterápico por hepatoblastoma diagnosticado a los 10 meses y medio. Presenta dolor lumbar intenso que mejora con el decúbito supino. Los padres refieren desde los 8 meses episodios de llanto intenso al cogerle en brazos y con la sedestación. Se realiza radiografía simple de columna anteroposterior y lateral que constata una disminución de la densidad ósea con reducción de altura de cuerpos vertebrales lumbares. La gammagrafía con Tc99 muestra hipercaptaciones en arcos costales y en cuerpos vertebrales D12, L1-L5 en probable relación con fracturas y/o aplastamientos. La serie ósea completa confirma una notable y global disminución de la masa ósea. Se realiza una DEXA que confirma una disminución

severa de la densidad mineral ósea con un z-score de -4,75 DE. El paciente no presentaba signos clínicos de osteogénesis imperfecta ni antecedentes familiares significativos. Se descartaron otras causas de osteoporosis como nefropatía, malabsorción intestinal, malnutrición, alteraciones del metabolismo fosfocalcico en sangre/orina, alteraciones de la vitamina D y otras endocrinopatías. Habiéndose descartado todas las posibles causas de osteoporosis para la edad del paciente y ante el dolor óseo intenso asociado a un z-score muy disminuido, se administra un ciclo de Pamidronato intravenoso durante 3 días consecutivos, con una mejoría casi inmediata en la movilidad y el dolor. Con posterioridad es intervenido quirúrgicamente de la tumoreación con una excelente evolución hasta la fecha. Comienza deambulación y no ha presentado dolores óseos ni fracturas, ha mejorado los controles de DEXA y en la actualidad con 2 años y 6 meses de vida no ha precisado nuevos ciclos de bifosfonatos

Discusión:

Presentamos un raro caso de osteoporosis secundaria a síndrome paraneoplásico. En la literatura se describe asociada a tumores primarios tales como el hepatoblastoma.

P1d2d3-050

DISPLASIA ESPONDILOEFIFISARIA Y MIOPÍA: SÍNDROME DE STICKLER

M. Cuesta Rodríguez⁽¹⁾, L. Gutiérrez Pascual⁽¹⁾, M.A. Molina⁽¹⁾, S. García Miñaúr⁽²⁾, R. Gracia Bouthelier⁽¹⁾, I. González Casado⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Infantil; ⁽²⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

El síndrome de Stickler, también conocido como artooftalmopatía hereditaria, es una causa poco frecuente de displasia ósea junto con alteraciones oftalmológicas. Se han descrito varias mutaciones en genes que codifican para el colágeno y que se asocian al síndrome de Stickler.

Caso clínico:

Niña de 2 años y 10 meses remitida por sospecha de displasia ósea no filiada. Asocia miopía. Nacida a término con talla de 45 cm ($p < 1$, -2.67 DE). Exploración física: peso 12 Kg ($p9$, -1.39 DE), talla 80 cm ($p < 1$, -3.83 DE). Acortamiento de zonas proximales de brazos y piernas. Pruebas complementarias: cariotipo femenino normal; ecografías cerebrales y abdominales normales; ecografía de caderas al nacimiento con cadera izquierda de aspecto normal y derecha con ángulo de Graf en límite inferior a la normalidad; serie ósea: ligera platiespondilia, metáfisis anchas y ausencia de núcleos de osificación.

ción de la cadera. Sistémico de sangre y función tiroidea normales, IGF-1: 108 ng/mL (p 50-75), BP-3: 3.47 mcg/mL ($p>95$). Se hace estudio genético para acondroplasia, hipoacrodiplosia y gen SHOX con resultado normal. Estudio oftalmológico: miopía (7 dioptrías) y PEA: pérdida de 20 decibelios en OI y 40 decibelios en OD de probable origen coclear. Se realiza estudio genético para la enfermedad de Stickler y se identifica mutación *de novo* en el exón 27 del gen del COL2A1 (c.1789G>C, p.Gly597Arg). Durante su evolución, acortamiento cada vez más llamativo de los segmentos proximales de los miembros. En un futuro se valorará la posibilidad de una cirugía de alargamiento de miembros.

Discusión:

El síndrome de Stickler es una afectación del tejido conectivo que incluye, entre otras: oftalmopatía, pérdida de audición, anomalías en el desarrollo facial, displasias espondiloepifisaria moderada y/o desarrollo precoz de artritis. La expresión fenotípica es muy variable y, aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, por el momento no existe consenso sobre los criterios diagnósticos. La paciente de nuestro caso presenta una mutación en el gen del COL2A1 que no ha sido descrita con anterioridad pero que predice una síntesis anómala de la proteína, por lo que refuerza el diagnóstico clínico del síndrome de Stickler en nuestra paciente.

P1d2d3-051

CASO CLÍNICO DE HETEROPLASIA ÓSEA PROGRESIVA

A.C. Barreda Bonis⁽¹⁾, J. Guerrero-Fernandez⁽¹⁾, R. Ruiz Cano⁽²⁾, L. Castaño Gonzalez⁽³⁾, C. Sanchez Gonzalez⁽²⁾, I. Gonzalez Casado⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Albacete; ⁽³⁾ Grupo de investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Vizcaya

La heteroplasia ósea progresiva (HOP) es una anomalía en el desarrollo y diferenciación del mesenquima caracterizada por la aparición de placas de hueso fibrilar en dermis, tejido graso, músculo y fascia. El defecto molecular radica en mutaciones inactivadoras del gen GNAS1 (20q13) de herencia autosómica dominante, vía paterna.

Caso clínico:

Varón de 10 meses remitido a nuestro centro para tratamiento. Antecedentes familiares sin interés. Fruto de 3º embarazo de padres no consanguíneos, se detecta hacia el 6º mes de embarazo un crecimiento intrauterino retardado y se realiza cesárea en la 37 semana por riesgo de pérdida fetal con peso 2.130gr (p4,-1,76DE) y longitud 46cm (p10,-

1,33DE) al nacimiento. Sigue evolución ponderoes-tatural inferior a percentil 3. Hacia el 5º mes los padres notan placas eritematosas en región cervical, lumbar y sacra, así como en muslo y pierna derechos con induración al 8º mes. Estudio fosfocalcico, PTH, vitamina D, osteocalcina, perfil tiroideo, IGF1 y BP3 dentro de la normalidad, salvo fosfatasa alcalina 260UI/l (82-203) y CPK 192UI/l (VN<136). DMO:0,2417gr/cm² (1.92DE). A nivel radiológico se aprecia un aumento de densidad del calcio limitado a tejido subcutáneo, sin afectar a músculos ni tendones en la zona localizada del miembro inferior derecho. Se biopsia con histología de "Nódulo calcificado subepidérmico con osificación focal". Con sospecha de HOP se remite a nuestro centro a la edad de 10 meses para tratamiento. En ese momento la osificación ha progresado hasta la cadera. Inicia pamidronato intravenoso a 0.5 mg/kg/día en ciclos de 3 días trimestrales. La evolución ha sido quiescente hasta la aparición de una nueva placa al 4º mes de inicio de tratamiento en glúteo izquierdo. Se realiza estudio genético de GNAS1 con hallazgo c.1183dupT, que altera el codón stop.

Discusión:

Es preciso la integridad del gen GNAS1 en la maduración y actividad de los osteoblastos. Mutaciones activadoras (*McCune-Albright*) llevan detención en la osteogénesis y displasia fibrosa ósea, mientras que mutaciones inhibidoras se manifiestan con osificación ectópica (*HOP, la osteodistrofia hereditaria de Albright/OHA y el pseudoseudohipoparatiroidismo*) estando sujetas a fenómeno de *imprinting*. La HOP suele remitir en la adolescencia. Algunos autores han ensayado tratamiento con bisfosfonatos con resultados variables.

P1d2d3-052

DIAGNÓSTICO DE MICRODELECCIÓN 22 q 11 EN UNA NIÑA DE TALLA CORTA

M. De Toro Codes, G. Martínez Moya, M. V. Esteban Arfil, C. Sierra Córcoles, J. De La Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción:

El síndrome de delección 22q11.2 engloba los fenotipos previamente denominados síndrome velocardiofacial, conotruncal, Di George y CATCH22. Su incidencia es de 1/4.000-5.000 recién nacidos vivos y tiene una herencia autosómica dominante con un 93% de mutaciones *de novo*. Presenta una amplia variabilidad clínica siendo sus características más frecuentes: cardiopatía conotruncal, anomalías palatinas, alteraciones endocrinológicas, problemas de inmunidad y de aprendizaje, y una fascies característica. Las alteraciones endocrinológicas incluyen: hipocalcemia (21-72%), talla baja (16-41%) y disfunción tiroidea (0'7-7%).

Objetivo:

Presentación de un caso de delección 22q11 de diagnóstico tardío, derivado inicialmente por hipocrecimiento y con cuadro posterior de hipoparatiroidismo primario.

Caso clínico:

Niña de 12 años que desde los 10 años es valorada por talla baja (talla de 125 cm. en -2.5 SDS con talla diana en -0.65 SDS).

Como antecedentes personales destacan:

1.- Hipocalcemia a los 11 meses en el contexto de una gastroenteritis aguda sin otras alteraciones electrolíticas. 2.- incompetencia velopalatina. 3.- valorada en Neuropediatria por retraso en el lenguaje, dificultades en el aprendizaje y epilepsia (tratamiento con valproico hasta los 6 años). En el estudio inicial de talla baja se diagnostica de celiacia, constatando posteriormente una normalización de la velocidad de crecimiento tras dieta exenta de gluten (hasta 9 cm/a). Menarquia a los 12 años con talla de 148 cm; pendiente de talla final. A los 12 años y coincidiendo con el pico de velocidad de crecimiento presenta un nuevo episodio de hipocalcemia siendo diagnosticada de hipoparatiroidismo primario. Este diagnóstico, junto con la paresia del velo del paladar y una fascies característica (hipertelorismo con hendiduras palpebrales estrechas, raíz nasal cuadrada y retrognatia) nos llevaron al diagnóstico de sospecha de delección 22q11.2 que confirmamos genéticamente mediante FISH. Ecocardiograma: normal.

Estudio inmunitario:

Pendiente. Estudio genético de los padres: normal.

Comentarios:

Aun en ausencia de cardiopatía, debemos sospechar este síndrome ante la combinación de las anomalías más frecuentes. El diagnóstico precoz nos permitirá actuar de manera anticipatoria ante las complicaciones evolutivas conocidas. Aunque en la mayoría de los casos se trata de mutaciones *de novo*, se debe realizar estudio citogenético a los padres para un adecuado asesoramiento.

P1d2d3-053

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI DE DIAGNÓSTICO NEONATAL

J. Yebra Yebra, M. Hawkins Solís, A. Alcalde de Alvaré, B. Perez-Seoane Cuenca, M. de la Serna Martínez, A. Cañete Díaz

Hospital Infanta Sofía, Madrid

Introducción:

El síndrome de Rubinstein-Taybi es un raro trastorno genético caracterizado por deficiencia de

crecimiento, retraso mental variable, rasgos faciales dismórficos y pulgares y dedos gordos del pie anchos.

Caso clínico:

Recién nacido a término remitido desde Neonatología para estudio por rasgos dismórficos.

Antecedentes personales:

Madre 25 años sin antecedentes de interés. Embarazo controlado. Serologías: rubéola y toxoplasma inmune, resto negativo (VIH, VHB, VHC, sífilis). Ecografías prenatales acordes. Parto eutóxico a término (EG: 38 semanas). Apgar 9/10. Antropometría neonatal: Peso 2590 gr (P9, -1.38 DE), Longitud 46 cm (P2, -2.07 DE), Perímetro cefálico 30,2 cm (<P1, -2.42DE).

Exploración física:

Microcefalia, fontanela anterior amplia. Hirsutismo con línea anterior y posterior de implantación del cabello bajas. Facies triangular, microrretrognatia. Apertura estrecha de la boca. Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo. Orejas de implantación baja y displásicas. Nariz prominente. Manos con dedos cortos y cuadrados, ensanchamiento de pulgares y con angulación radial. Dedos gordos de los pies ensanchados. Clinodactilia del 5º dedo. Criotorquidia bilateral, palpándose ambos testículos en canal inguinal. Leve hipospadias peniano. Escroto en chal.

Exploraciones complementarias:

Ecografía transfontanelar: leve adelgazamiento del cuerpo calloso. Ecografía abdominal: ligera dilatación piélica bilateral. Testículos no descendidos localizados en canal inguinal. Ecocardiograma: hipoplasia rama pulmonar izquierda, foramen oval permeable. Cariotipo: 46 XY normal. Ante la sospecha clínica de síndrome de Rubinstein-Taybi se solicita estudio molecular del gen CREBBP mediante MLPA, detectándose una delección heterocigota de los exones 29 al 31 de dicho gen. El paciente está pendiente de evaluación oftalmológica y audiológica y sigue revisiones periódicas en consulta de Endocrinología y Traumatología (pendiente de cirugía al año de vida), así como seguimiento en Centro de Atención Temprana, presentando un desarrollo psicomotor dentro de la normalidad en el momento actual.

Conclusiones:

Los pacientes diagnosticados de síndrome de Rubinstein-Taybi presentan un amplio espectro de comorbilidades y condiciones médicas asociadas que van más allá de los simples rasgos físicos descritos, y que derivan en la necesidad de un abordaje multidisciplinar para un correcto seguimiento de estos pacientes.

Diabetes

P1d2d3-054

ALTERACIONES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS EN LA COMPOSICIÓN DE LOS ISLOTES PANCREATICOS DE UNA PACIENTE CON HIPOGLUCEMIA NEONATAL REBELDE A TRATAMIENTO

C. Moreno Jiménez, ⁽¹⁾, L. M^a Sáez García, ⁽¹⁾, P. Ruiz Ocaña, Pablo ⁽²⁾, L. Escobar Luis ⁽³⁾, I. Cozar Castellano, ⁽³⁾, A. M. Lechuga Sancho ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Departamento Materno-Infantil y Radiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz,

⁽²⁾ Unidad de Investigación Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, ⁽³⁾ Unidad de gestión clínica de pediatría. Hospital Universitario de Puerta del Mar. Cádiz

Introducción:

La hipoglucemia neonatal es una entidad clínica de etiología y curso clínico variable. En la actualidad se está avanzando en el conocimiento de los genes implicados en muchos de estos casos, sin embargo es escasa la literatura en su descripción anatomo-patológica. Presentamos el caso de una paciente con hipoglucemia neonatal, resistente a tratamiento a la que no se encontró defecto molecular conocido, y a la que tuvimos la oportunidad de estudiar anatomo-patológicamente.

Paciente y métodos:

Mujer de 28 Semanas de gestación y peso adecuado a su edad gestacional que presenta desde el primer día hipoglucemias sintomáticas con hiperinsulinemia, que precisaba aportes i.v. de glucosa de 36 mg/kg/min. Recibió tratamiento con hidrocortisona (10mg/Kg./día), diazóxido, y somatostatina (hasta 10 mcg/kg./día), asociada a glucagón. A los 28 días, comienza a alternar períodos de hipoglucemia y hiperglucemia, por lo que se retira el tratamiento. *Exitus* a los 73 días por fallo multiorgánico. El páncreas se dividió en cabeza y cola y se fijo e incluyó en parafina. Se cortaron lonchas de 5 micras y se tiñeron con anticuerpos frente a insulina, glucagón, somatostatina y TUNEL para apoptosis. Se visualizaron en microscopio de fluorescencia con cámara, y se cuantificaron al menos 20 campos escogidos al azar, en cada fragmento del páncreas.

Resultados:

En la cabeza del páncreas se encontraron un mayor número de islotes, de tamaño normal, pero marcaje de insulina irregular. Encontramos un número cinco veces mayor de células insulina-positivas en la cabeza ($p<0,001$), mientras que no hubo un mayor número de células glucagón positivas ($p=0,118$). Curiosamente, no se encontraron células teñidas con somatostatina en la cabeza, pero si en la cola. Hubo una mayor tasa de células beta apoptóticas (TUNEL positivas), en la cabeza.

Conclusiones:

El mayor número total de células beta por área, y el mayor número de estas en apoptosis, sugiere que el turnover de la célula beta en la cabeza del páncreas de la paciente está muy acelerado. No podemos descartar la posibilidad de que esta muerte se deba en parte a los tratamientos

P1d2d3-055

CONVULSIÓN NEONATAL SECUNDARIA A HIPOGLUCEMIA EN EL CONTEXTO DE HIPERINSULINISMO CONGÉNITO

J.L. Castellano Pérez, M. López García, M. C. Ontoria Betancort, M^a I. García Camiñas, J. Ramón Castro Conde, J. P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Introducción:

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el lactante. Es resultado de una secreción insulínica anómala, expresión de varias alteraciones genéticas, siendo el estudio compatible en un 50% de los casos. Se distinguen dos tipos en función de la afectación pancreática, focal o difusa, lo cual es importante de cara al tratamiento y pronóstico.

Caso clínico:

Neonato mujer con estado convulsivo clónico multifocal a los dos días de vida, secundario a hipoglucemia capilar de 16 mg/dl. Se detecta episodios persistentes de hipoglucemias asintomáticas más allá de la primera semana de vida con aportes endovenosos de glucosa de hasta 15 mg/kg/minuto. EF: Normal. AP: RNT (39 semanas), AEG (3380 gramos) sin incidencias perinatales ni otras neonatales.

Exámenes complementarios:

Analítica: glucosa 32 mg/dl, insulina basal 6.9 mcU/ml, péptido C basal 2.85 ng/ml, cortisol basal 15.10 mcgr/dL, GH basal 23.90 ng/mL, amonio 78 mcgr/dL, ácido pirúvico 97 mcmol/L, ácido láctico 4.1 mcmol/L, transaminasas, cetonemia y cuerpos reductores en orina negativos. Test de glucagón: elevación de la glucosa 35 mg/dL respecto a la basal. Aminoácidos en sangre y orina: normales. Estudio molecular para genes KCNJ11 y ABCC8: negativos. Ecografía transfontanelar y de abdomen: normales. iRM craneal y abdominal: normales. PET/TC 18F-fluoro-L-Dopa: imagen nodular hipercaptante en cabeza pancreática límítrofe para un hiperinsulinismo focal, no pudiendo descartarse difuso.

Evolución:

Ante el diagnóstico de hiperinsulinismo se inicia alimentación enteral suplementada con dextrinomaltosa por sonda nasogástrica a débito continuo,

diazóxido e hidroclorotiazida. Glucemia monitorizada de manera continua con sensor subcutáneo, precisando de forma puntual glucagón intramuscular. Tolera la suspensión de perfusión endovenosa de glucosa al mes de vida. Tres meses después se realiza pancreatectomía parcial (cabeza, proceso uncinado y parte del cuerpo. Anatomía patológica: parénquima pancreático con nesidioblastosis difusa). Tras ello se consigue retirar el tratamiento farmacológico manteniéndose los suplementos de hidratos de carbono de absorción lenta. Desarrollo neurológico adecuado.

Comentarios:

1. Es importante filiar la causa de episodios recurrentes de hipoglucemia rebeldes al manejo convencional, dado el alto riesgo de daño neurológico irreversible potencial. 2. Se ha de aplicar un adecuado algoritmo diagnóstico teniendo siempre presente el hiperinsulinismo congénito como posibilidad.

P1d2d3-056

MACROSOMIA E HIPOGLUCEMIA NEONATAL PERSISTENTE SECUNDARIA A NUEVA MUTACIÓN DOMINANTE EN EL GEN ABCC8

F. Hermoso López, G. Sacoto Erazo, JV. Martínez Robles, P. Bahillo Curieses, P. García Gutiérrez, E. Moreno Gómez

Hospital Clínico Universitario, Valladolid

La macrosomía neonatal e hipoglucemia secundarias a hiperinsulinismo congénito puede ser secundaria a un grupo de enfermedades heterogéneas, por alteraciones genéticas específicas. En el 50% de los casos el defecto estructural se encuentra en el canal de potasio (KATP) de la célula b pancreática, que implica a las subunidades SUR1 y Kir 6.2, a su vez codificadas por los genes ABCC8 y KCNJ11 respectivamente. Se han descrito más de 150 mutaciones en ABCC8 y 25 en KCNJ11, la mayoría recesivas, aunque también se han detectado casos con herencia dominante. La forma dominante presenta unas manifestaciones clínica-hormonales menos graves y la respuesta al tratamiento con diazóxido no suele ser favorable en todos los casos

Caso clínico:

Neonato nacido a las 35 semanas por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Embarazo controlado con diagnóstico gestacional de intolerancia a la glucosa. Al nacimiento destaca macrosomía fetal (peso: 3.555g (+2.58DE), talla: 51cm (+2.06DE)), rubicundez, facies de luna llena, hipoglucemias severas (18mg/dl) que requiere para su normalización varios bolos de suero glucosado y elevado ritmo minutado de glucosa en las primeras 24 horas de vida (11mg/kg/min) y administración de hidrocorti-

sona durante cuatro días. Se descartan déficits de GH, cortisol y otras alteraciones metabólicas, presenta glucemia de 20mg/dl con insulinemia concomitante de 26uU/ml. La historia familiar reveló diabetes en tres generaciones previas, miembros macrosómicos al nacimiento y muertes neonatales de causa no esclarecida. El estudio genético de ABCC8 demostró una nueva mutación sin sentido A1537V de herencia dominante. El paciente se manejó con nutrición enteral continua que se pudo interrumpir a las ocho semanas de vida.

Conclusiones:

La macrosomía con hipoglucemia e hiperinsulinemia neonatal persistente obliga al estudio de patología enzimática de célulab. Se realiza diagnóstico diferencial con las seis mutaciones más frecuentes para realizar el tratamiento adecuado en corto plazo evitando tratamientos agresivos de por vida como la pancreatectomía y secuelas cerebrales por hipoglucemias repetidas. Las formas dominantes suelen ser más leves y pueden evolucionar con tratamiento sintomático. Se ha sugerido que las mutaciones del canal KATP pueden originar diabetes en etapa adulta por apoptosis de la célula b secundaria a una elevada concentración intracelular de calcio.

P1d2d3-057

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO. REVISIÓN DE 16 CASOS.

M.C. De Mingo Alemany, N. Pons Fernández, A. Adell Sales, B León de Zayas, S. León Cariñena, F. Moreno Macián

Hospital La Fe, Valencia

Introducción:

El hiperinsulinismo congénito tiene una incidencia de 1/30.000-50.000. La causa genética se identifica en un 50% de casos, la disfunción del canal de potasio de la célula beta pancreática es la causa más frecuente.

Material y métodos:

Estudio descriptivo de pacientes con hiperinsulinismo congénito del Hospital La Fe, desde 1992 hasta 2012. Las variables categóricas se describen con %. Las variables cuantitativas continuas normales (Kolmogorov-Smirnov >0.5) con media y desviación típica.

Resultados:

Muestra: 16 pacientes (6 mujeres, 10 varones). Edad media al diagnóstico 364.69 días (DS 546.97). Peso al nacimiento media 3.517.69 gr (DS 761.42). Cuatro pacientes asocian poliquistosis renal. Una, fallo hepático fulminante. Datos al diagnóstico (ver tabla 1). En todos ACTH/cortisol, GH y alanina normal.

Cetonuria negativa. Test de glucagón realizado en 6 pacientes. Inicialmente 6 precisan nutrición enteral a débito continuo. Aporte máximo de glucosa intravenosa: media 9.32 mg/Kg/min (DS 7.29). Tratamiento médico (ver tabla 2). En 9 pacientes se suspende el tratamiento, a una media de 5.8 años (DS 5.98). Una paciente fallece al 1.5 años del diagnóstico tras dos pancreatectomías. Otra a los 5 meses del diagnóstico por sepsis fungica. Efectos secundarios: 16 hipertricosis, 6 retención hídrica, 1 enterocolitis necrotizante. Se realizan 2 PET con L-Dopa fluorada, compatibles con hiperinsulinismo difuso. Se extrae estudio genético a 12 pacientes. 3 mutación en ABCC8 en heterocigosis. 7 estudios negativos para ABBCC8, KCNJ11 y GCK. Dos pacientes asocian retraso psicomotor.

Tabla 1.

Datos al diagnóstico:

Clinica	5 convulsión (31.2%) 10 hipotonía (62.5%) 3 clanosis (18.7%) 1 palidez (6.25%) 2 dificultad respiratoria (12.5%)
Glucosa (mg/dl)	Media 34.38 (DS 5.89)
Insulina (microU/ml)	Media 44.92 (DS 79.47)
Péptido C (ng/ml)	Media 4.24 (DS 3.54)

Tabla 2.

Tratamiento médico:

Diazóxido	16 pacientes (100%)
Hidrocortisona	9 pacientes (56.25%)
Otreotida	4 pacientes (25%)
Nifedipino	7 pacientes (43.7%)
Glucagón pciv	2 pacientes (12.5%)
Glucagón sc de rescate	2 pacientes (12.5%)

Discusión:

La evolución de nuestros pacientes es similar a la descrita en la literatura. Pensamos que en los casos de fracaso al tratamiento médico sería recomendable realizar PET con L-Dopa-fluorada como exploración de primera línea, dada su utilidad de cara a tomar otras actitudes terapéuticas.

P1d2d3-058

SÍNDROME DE HIPERINSULINISMO CONGÉNITO POR MUTACIÓN DEL RECEPTOR SUR1

M.I. Gálvez Aguilar⁽¹⁾, R. Espino Aguilar⁽²⁾, L. Acosta Gordillo⁽³⁾, L. Castaño González⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. UGC Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla; ⁽²⁾ Unidad de Investigación. Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya.

Introducción:

El hiperinsulinismo (HI) es la causa más frecuente de hipoglucemias persistentes durante el primer año de vida. La clínica es precoz y puede llevar a confusión con otras patologías graves del RN. Precisa elevados aportes de glucosa. Las cifras de insulina y péptido C pueden ser normales lo que dificulta el diagnóstico precoz. La tasa de secuelas neurológicas irreversibles es alta.

Caso clínico:

RN mujer, 1^a gestación de padres no consanguíneos. Madre diabética insulinodependiente. Parto en la semana 37 de gestación. Apgar 9/10. P: 4020 gr (p97), L: 53 cm p90, PC: 34 cm (p50). Desde el nacimiento presentó hipoglucemias severas sintomáticas, ingresó en UCIN y precisó elevados aportes de glucosa (12 mg/kg/min). En estudio protocolizado sólo se evidenció ligera elevación de insulina y péptido C con cifras persistentemente bajas de glucosa. La sospecha de hiperinsulinismo congénito la confirmó el estudio genético que mostró una mutación en el exón 33 del gen ABCC8 (receptor SUR1 pancreático); igualmente se identificó en la madre y abuela materna (ambas con antecedentes de hipoglucemias y diabetes insulinodependiente). Comenzó tratamiento con diazóxido con buena respuesta. RMN mostró atrofia córtico-subcortical, clínicamente destacaba hipotonía generalizada. Con 2.6 años, el desarrollo ponderoestatural y psicomotor son adecuados. Diazóxido en retirada por comenzar con cifras de glucemia ligeramente elevadas.

Comentario:

El HI congénito más común es por alteración en el canal de KATP de la célula betapáncreática; 50-60% de casos por mutación del gen SUR1 (ABCC8). La diferenciación histológica determina el pronóstico. Las formas difusas (más graves), con herencia AR y pérdida completa de actividad del gen, son resistentes al tratamiento médico (diazóxido como elección) y pueden precisar pancreatectomía total. Las formas focales (más frecuentes), de presentación esporádica, suelen responder a la medicación y sufrir apoptosis del área afecta con desaparición de la hipoglucemia; si el área apoptótica es muy grande, aparece intolerancia hidrocarbonada o diabetes antes de la adolescencia. Nuestra paciente a pesar de la gravedad y difícil manejo inicial, está evolucionando muy positivamente. Destacar la necesidad de establecer un tratamiento intensivo y protocolizado en estos casos aún en ausencia de confirmación de estudios moleculares.

P1d2d3-059

SÍNDROME DE HIPERINSULINISMO-HIPERAMONIEMIA. ¿EXISTE UNA CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO?

A.P. Nso Roca⁽¹⁾, F. Carratalá Marco⁽¹⁾, JM. Donate Legaz⁽²⁾, A. De la Morena Campillo⁽¹⁾, M. Juste Ruiz⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante, ⁽²⁾ Hospital Santa Lucía. Cartagena

El síndrome de Hiperinsulinismo-hiperamonemia (HI-HA) es una forma de hiperinsulinismo congénito. Se caracteriza por episodios recurrentes de

hipoglucemia sintomática junto con elevación persistente de las cifras de amonio. Se debe a mutaciones en los exones 6, 7, 11 y 12 del gen GLUD1 (cromosoma 10q) que codifica la enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa. Se ha descrito su asociación con epilepsia en casos con mutaciones en los exones 6 y 7 pero la sintomatología clínica es heterogénea.

Presentamos un caso de HI-HA asociado a epilepsia e hipocrecimiento. Se trata de una niña, sin antecedentes perinatales de interés, diagnosticada de HI-HA a los 7 meses tras un episodio de hipoglucemia sintomática (29 mg/dl) con insulina 7,9 µU/ml y amonio 187 µmol/l. La exploración física es normal salvo por la presencia de una mancha café con leche en todo el hemiabdomen derecho. Inicia tratamiento con diazóxido con buena respuesta y el estudio genético confirma una mutación en el exón 11 del gen de la glutamato deshidrogenasa. A los 5 años de vida, desarrolla una epilepsia mioclónica controlada parcialmente con lamotrigina y levetiracetam. A partir de los 5,5 años de edad (talla 105 cm, -1,8 SDS), inicia una disminución de la velocidad de crecimiento con una talla a los 10 años de 122 cm (-3,06 SDS). Se realiza un test de clonidina, con un pico de GH de 5,8 ng/ml por lo que se remite para valoración de tratamiento con hormona de crecimiento.

El síndrome HI-HA es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de los hiperinsulinismos congénitos ya que su detección temprana evita la agresividad en el diagnóstico y en el manejo. Suele presentar buena respuesta inicial al diazóxido pero, evolutivamente, pueden surgir patologías asociadas. Nuestro caso describe la asociación con epilepsia en una paciente sin mutación en los exones 6 o 7. Asocia, además, talla baja patológica siendo, hasta donde sabemos, el segundo caso descrito en la literatura. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes y la evaluación de su comorbilidad esclarecerá si existe una correlación entre genotipo y fenotipo.

P1d2d3-060

MUTACIÓN ACTIVADORA DEL GEN DE LA GLUCOQUINASA COMO CAUSA DE HIPERINSULINISMO, A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Murillo Vallés, J. Bel Comós, J. Herrero Espinet, J. Mª Mengívar Garrido

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

El hiperinsulinismo congénito (HC) es una entidad poco frecuente (1/35.000-40.000 personas/año) y que presenta gran heterogeneidad clínica y analítica. La disregulación en la secreción de insulina

propia de esta entidad puede ser debida a diversas alteraciones en las distintas estructuras que componen la célula beta. La mayoría de casos descritos son por mutaciones en los genes que codifican los componentes del canal de potasio (SUR1 y Kir6.2), pero existen en la literatura casos de HC por mutaciones en otros enzimas como la glutamato deshidrogenasa o la glucoquinasa (GCK). La GCK es considerada el "sensor" de glucosa de la célula beta ya que actúa como regulador de la secreción de insulina. En el caso del HC debido a una alteración en este enzima (hiperactivación), los niveles de glucosa a los que se segregó insulina son menores de lo habitual (al contrario como ocurre en la diabetes MODY tipo 2). Este tipo de HC acostumbra a ser más leve que el debido a otras alteraciones y a presentar una evolución favorable con manejo simplemente farmacológico. Hasta la fecha hay descritas 11 mutaciones activadoras de este gen.

Presentamos el caso de una paciente afecta de HC por una mutación activadora del gen de la GCK en el exón 2 (T65I) en heterozigosis. Se trata de una paciente sana sin otros antecedentes relevantes más que macrosomía al nacimiento, que a los 3 años de edad en el contexto de un proceso febril, presenta hipoglucemia hipocetósica persistente (40-50mg/dl) y niveles elevados de insulina. Precisa glucosa parenteral continua para conseguir normoglucemia (6mg/kg/min). Ante la sospecha de hiperinsulinismo se inicia tratamiento con diazóxido (15mg/kg/día) que permite reducir progresivamente la glucosa parenteral hasta suspenderla. Éste se mantiene tras la confirmación genética del tipo de HC. Actualmente, 2 años después del diagnóstico, la paciente continua con diazóxido (6mg/kg/día), sin presentar episodios significativos de hipoglucemias ni efectos secundarios propios de la medicación. El desarrollo pondoestatural y psicomotor es correcto.

P1d2d3-061

IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN DE LA GLUCOQUINASA EN UNA FAMILIA CON HIPERGLUCEMIA

C.M. López López⁽¹⁾, E. Palomo Atance⁽¹⁾, MJ Ballester Herrera⁽¹⁾, E. Martín Campagne⁽¹⁾, P. Giralt Muiña⁽¹⁾, MP López Garrido⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real; ⁽²⁾ Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Medicina/CRIB, Albacete

Introducción:

La glucoquinasa tiene un papel fundamental en la fisiología de la célula b pancreática, regulando la secreción de insulina en función de los niveles de glucemia. Las mutaciones inactivadoras en heterocigosis del gen de la glucoquinasa dan lugar a la

diabetes MODY 2 (*maturity-onset diabetes of the young*), de las que se han descrito un número creciente en los últimos años.

Caso clínico:

Presentamos el caso de un paciente varón de 4 años que presenta glucemias capilares en ayunas >126 mg/dl y postpandriales >140 mg/dl e inferiores a 200 mg/dl. No refiere síntomas cardinales de diabetes *mellitus*. Antecedentes personales sin interés. Entre los antecedentes familiares destacan padre y tía paterna en estudio por hiperglucemia, y abuelo paterno diagnosticado de diabetes *mellitus* desde los 70 años en tratamiento actualmente con antidiabéticos orales. No antecedentes de sobrepeso u obesidad en ningún caso. En la exploración física el paciente presenta peso dentro de la normalidad sin evidenciarse otras alteraciones patológicas. En las pruebas complementarias se objetiva hemoglobina glicosilada de 5,7%, con anticuerpos anti-isletos y anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) negativos y péptido C basal de 0,28 ng/ml. Ante la sospecha de diabetes monogénica, se solicita estudio genético familiar, donde se encuentra la mutación, no descrita previamente, V305E en heterocigosis en el exón 8 del gen GCK (figura 1).

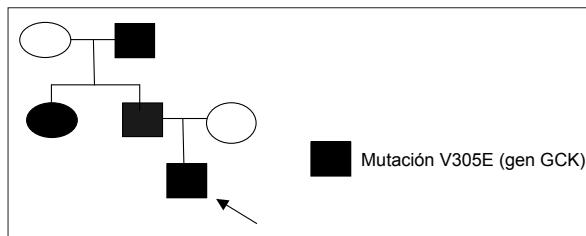


Fig. 1.

La importancia del diagnóstico precoz radica en evitar tratamientos crónicos e innecesarios, clasificar correctamente a ambos progenitores y poder llevar a cabo un seguimiento clínico y analítico de estos pacientes y sus descendientes. La historia natural o evolución va a depender del gen o genes afectados y, aunque inicialmente se ha tratado de asociar un tipo de diabetes a una clínica y evolución, lo más importante es el seguimiento clínico y analítico personalizado del paciente.

P1d2d3-062

UNA DELECCIÓN EN EL GEN QUE CODIFICA LA GLUCOKINASA (GLK), CON UNA EXPRESIÓN CLÍNICA MÁS AGRESIVA.

L. Regueras Santos⁽¹⁾, A. Díaz Moro⁽¹⁾, E. Hierro Dalgado⁽¹⁾, P. Lobo Martínez⁽¹⁾, J. Martínez Sáenz de Jubera⁽¹⁾, C. Cizera⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría del Complejo Asistencial Universitario de León, ⁽²⁾ Instituto de Medicina Molecular, Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca

Introducción:

Las mutaciones en el gen que codifica la GCK son la causa más común de diabetes tipo MODY en nuestra población. Los sujetos con una deficiencia en dicho gen normalmente tienen hiperglucemias leves sin presentar una diabetes manifiesta y mantienen un buen control sin la necesidad de tratamiento.

Caso clínico:

Niña de 7 años remitida a la consulta de endocrinología infantil por presentar, en una analítica en ayunas, una glucemia de 130 mg/dl, con clínica en los últimos dos meses de polidipsia y poliuria sin perdida de peso. En la exploración física presenta un IMC en P75-85 con un estadio de Tanner de 1.

Antecedentes familiares:

Padre hiperglucemias no estudiadas, abuelo y bisabuelo paterno DM tipo 2, Tío paterno diagnosticado de DM tipo 1 con retinopatía y primo paterno DM tipo 1 que ha precisado Insulina sc.

Antecedentes personales:

Embarazo controlado parto eutóxico a término con PRN y LRN adecuados para la edad gestacional.

Exploraciones complementarias:

Perfil glucémico: glucemias en ayunas entre 80-145 mg/dl y dos horas tras la ingesta entre 120-300 mg/dl, HbA1c 6%. Curva de sobrecarga oral de glucemia: glucosa basal 99 mg/dl y a las 2 horas 333 mg/dl e Insulina basal 3,46 ng/ml. Índice HOMA 0,84; Acs anti IA2 0,1 U/ml, Acs anti-insulina <0,1 U/ml, Acs antiGAD 1,7 U/ml. Función tiroidea T4 libre 1,26 ng/100, TSH 9,65 mcU/ml con anticuerpos antitiroideos negativos. Serología celiaca negativa. Microalbuminuria negativa.

Estudio genético paciente:

Mutación en el exón 7 del gen GCK en heterocigosis, delección de 32 pares de bases con inserción de 16 pares de bases: N158-159 del ins CCCCT-GCTCCTCCTAC. Gen HNF1 sin mutaciones. Estudio genético primo paterno misma mutación. Pendiente estudio genético del padre.

Evolución:

Se recomienda inicialmente sólo dieta, sin observarse cambios en el perfil glucémico ni en la HbA1c, por lo que se inicia tratamiento con Metformina con una respuesta favorable, manteniendo glucemias dentro del rango normal.

Comentarios:

Esta delección e inserción en el gen de la GCK, no descrita previamente, tiene en nuestro paciente una expresión clínica marcada, presentando datos analíticos de diabetes franca y precisando tratamiento con antidiabéticos orales.

P1d2d3-063**DIABETES NEONATAL PERMANENTE POR MUTACIÓN EN GEN DE LA INSULINA.**

P. Belda Benesiu, P. Díaz Fernández, G. Lou Francés, M. Ferrer Lozano, M. Rodríguez Rigual

Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

La diabetes neonatal es un tipo de diabetes monogénica con dos subgrupos clínicos: transitoria y permanente. La forma permanente requiere tratamiento insulínico continuo desde el diagnóstico, siendo la causa más frecuente las mutaciones en el gen KCNJ11 que codifica la subunidad Kir6.2 del canal k-ATP de la célula beta pancreática.

Caso clínico:

Niña de 2 meses de edad consulta por fiebre (38,8°C rectal) de 24 horas de evolución, irritabilidad y rechazo de tomas. No refieren otra sintomatología. Estado general afectado y deshidratación estimada de un 5%. Respiración tipo Kussmaul. A su llegada: glucosa 1010 mg/dL; urea 49 mg/dL; Na/Cl: 128/96 mEq/L; K. 5,3 mEq/L; Osmolaridad: 312 mOsm/L; pH 7,20; pCO₂: 13; EB: -22. Glucosuria: 56,46g/L. Además: HbA1c 12,1%; Péptido C: 0,1 ng/mL. Ingresa en UCI inicialmente y una vez superada la cetoacidosis se implanta ISCI. Posteriormente se reciben: amilasa, lipasa y elastasa fecal sin alteraciones; Triglicéridos: 158 mg/dL; LDL/HDL: 117/50 mg/dL. Anticuerpos AntiGAD e IA2 negativos. Control del Péptido C: 0,34ng/mL.

Antecedentes personales y familiares:

Embarazo controlado normoevolutivo, parto eutóxico a las 40 semanas. Peso al nacer: 3.130g. Screening neonatal negativo. Lactancia materna, buena ganancia ponderal. Padre: hipertrigliceridemia familiar. Madre: tiroiditis autoinmune y bocio multinodular. Diabetes gestacional en el primer embarazo hace 10 años. No consanguinidad. Hermanos sanos. Abuela paterna DM2, fallecida por mieloma. El estudio genético de la niña mediante secuenciación del gen de la insulina (INS) mostró una mutación en el exón 3 en heterozigosis consistente en sustitución de Arginina en posición 89 por Cisteína (c.265 C>T), ya descrita previamente como asociada a diabetes neonatal permanente. Este mismo estudio no encontró anomalías en los padres. Con 7 meses de edad ingresó por descompensación metabólica en contexto de bronquiolitis VRS positivo con buena evolución. Actualmente toma alimentación complementaria, y sigue controles periódicos para ajustar la infusión de insulina en la ISCI según necesidades (en los últimos 3 meses HbA1c: 7.6%, niveles bajos de Péptido C).

Discusión:

El caso que presentamos reúne las características comunes descritas en las mutaciones del gen INS

en heterozigosis: diagnóstico antes de los 6 meses de edad, déficit severo de la función de la célula beta al debut, anticuerpos AntiGad/ICA no detectables, Péptido C bajo o indetectable (basal o postestímulo) y ausencia de clínica extra-pancreática.

P1d2d3-064**HIPOGLUCEMIAS COMO MANIFESTACIÓN DE PREDIABETES TIPO 1**

E. Martín Campagne ⁽¹⁾, C. Roa Llamazares ⁽²⁾, M^a J. Ballester Herrera, ⁽¹⁾, P. Atance, Enrique ⁽¹⁾, Sánchez Fernández, M^a José ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital General Ciudad Real. ⁽²⁾ Endocrinología y Nutrición. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real

Introducción:

La hipoglucemia puede ser un síntoma precoz en la diabetes mellitus tipo 2. Se postula que la hiperglucemia puede provocar un hiperinsulinismo compensador postpandrial en las primeras fases de la enfermedad. En la diabetes mellitus tipo 1 se ha descrito una causa de hipoglucemia poco frecuente, la mediada por anticuerpos contra insulina. Se presenta el caso de un varón de 13 años remitido a consulta para estudio de hipoglucemias de repetición.

Caso clínico:

Varón de 13 años de edad que desde hace un año refiere episodios de clínica adrenérgica (temblor, sudoración y palpitaciones) y neuroglucopénica (mareo y visión borrosa) que ceden con la ingesta de hidratos de carbono. En ocasiones se han objetivado valores de glucemia capilar entre 40-50 mg/dl. Los episodios son de predominio postpandrial. No consumo de fármacos ni tóxicos potencialmente hipoglucemiantes. No cuadro constitucional. El paciente no presenta antecedentes personales de interés. Su hermano mayor padece diabetes mellitus tipo 1 desde los diez años. Exploración física anodina.

Pruebas complementarias:

Analítica: hemograma normal; bioquímica: glucosa 94 mg/dl; creatinina 1,0 mg/dl; colesterol 185 mg/dl; GOT 29 IU/l; GPT 48 IU/l; GGT 51 IU/l; TSH 2,8 mU/ml; HbA1c 4,3%; anticuerpos IA2 positivo 20,2 U/ml; GAD < 0,5. El paciente no acude a posteriores revisiones. Tres años después, es diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1, tras semanas de clínica cardinal.

Conclusiones:

Se presenta el caso de un sujeto con hipoglucemias reactivas en el contexto de prediabetes. Durante el estudio se descubrió la presencia de autoinmunidad contra célula beta pancreática. En la diabetes

tipo 1, la aparición de hipoglucemia en estadios iniciales es rara y su etiología es poco clara. Podría estar causada por disfunción de la célula beta o por interacción de anticuerpos anti-insulina. En la actualidad, la determinación de autoinmunidad pancreática sólo tiene valor predictivo, ya que no existe ningún tratamiento preventivo eficaz en la diabetes tipo 1, por lo que no estaría indicada su realización de forma sistemática. En este caso la positividad de los autoanticuerpos permitió orientar la etiología de las hipoglucemias y evitar otras exploraciones innecesarias.

P1d2d3-065

HLA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES

Y. Nóvoa Medina⁽¹⁾, A. Wagner Sahlin⁽²⁾, O. Montes Ares⁽³⁾, A. De La Cuesta⁽¹⁾, A. Domínguez⁽¹⁾, S. Quinteiro⁽¹⁾

Complejo Hospitalario Materno Insular de Canarias:

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica; ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología, ⁽³⁾ Servicio de Inmunología.

El Sistema Mayor de Histocompatibilidad (HLA) representa el 40% de la base genética que influye en el desarrollo de la DM1. A continuación presentamos los primeros datos de caracterización del HLA II en una población pediátrica con DM1.

Material y métodos:

Se realizó tipaje HLA de 62 pacientes diagnosticados de DM1 (según criterios de la ADA), mediante extracción de ADN genómico (QIAamp, Qiagen) y tipaje HLA-DRB1 y DQB1 mediante PCR-SSP (IN-NOTRAIN, DiagnostikGmbH). Edad media al debut: 5,6 años (1,1 - 11,5). Distribución por sexos: 50% varones y 50% mujeres

Objetivos:

Realizar caracterización HLA DRB1 y DQB1 de pacientes pediátricos con DM1 en Gran Canaria, así como valorar su relación con el sexo y edad de debut.

Resultados:

- 89,7% de los pacientes presentan DRB1*03, DRB1*04 o ambos (tabla 1)

DRB1*03	DRB1*04	DRB1*03/04	No DRB1*03 ni *04
54,8%	67,7%	30,6%	10,3%

Tabla 1.

- Otros DRB1 son menos frecuentes (tabla 2)

DRB1 *01	DRB1 *07	DRB1 *08	DRB1 *09	DRB1 *11	DRB1 *13	DRB1 *15	DRB1 *16
13%	14,5%	9,7%	1,6%	1,6%	13%	1,6%	3,2%

Tabla 2.

- 100% presentan DQB1*02, DQB1*03 o ambos (tabla 3)

DQB1*02	DQB1*03	DQB1*02/03	No DQB1*02 ni *03
71 %	63%	33,8%	0%

Tabla 3.

- Otros DQB1 (tabla 4)

DQB1*04	DQB1*05	DQB1*06
6,4%	18%	13%

Tabla 4.

- DRB1*03/DQB1*02 y/o DRB1*04/DQB1*03 aparecen en 85% de pacientes (tabla 5)

DRB1*03/DQB1*02	DRB1*04/DQB1*03	DRB1*03/04-DQB1*02/03	No DRB1*03/DQB1*02 ni DRB1*04/DQB1*03
53,2%	60%	29%	14,5%

Tabla 5.

- No hay diferencias significativas en la distribución de DRB1 ni DQB1 en relación con el sexo
- 77,7% de pacientes con DRB1*03/04-DQB1*02/03 tienen < 6 años al debut, y 50% <4 años

Conclusiones:

- Todos los pacientes presentan DQB1*02 ó DQB1*03.
- 89,7% de los pacientes presentan DRB1*03 ó DRB1*04
- Los haplotipos más frecuentemente descritos (DRB1*03-DQB1*02 y DRB1*04-DQB1*03) aparecen en el 85,5% de los pacientes.
- El haplotipo de mayor riesgo para la aparición de DM1 (DRB1*03/04 – DQB1*02/03 en heterocigosis) aparece en un 29% de los pacientes, y se asocia a un debut temprano (77% de ellos debutan con < 6 años).
- Mayor presencia de DRB1*03 que en población con española con DM 1 con debut a edades más avanzadas (*Type I Diabetes Consortium*).

P1d2d3-066

CASO CLÍNICO: DEBÚT DIABÉTICO EN PACIENTE CON GRANULOMA ANULAR DISEMINADO.

P. Capel Hernández, R. Bermejo Arrieta, M.R. Montero Alonso, A.T. Vila Mas, C. Vidal Palacios

Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca.

Introducción:

Las afecciones dermatológicas se presentan en el 30-70% de los diabéticos en algún momento de la evolución de la enfermedad. Generalmente aparecen al inicio de la enfermedad pudiendo ser la primera manifestación sistémica. Otras veces pueden preceder por muchos años al diagnóstico de diabetes melitus (DM). El Granuloma Anular (GA) es descrito como una de ellas, especialmente en su forma múltiple.

Caso clínico:

Niña de 11 años y medio. Ingresa con el diagnóstico de cetoacidosis diabética grave en contexto de debut diabético. Antecedentes familiares: Historia

familiar de DM tipo 2 y DM tipo 1 autoinmune en tío materno, sin otros antecedentes de patología autoinmune de interés.

Antecedentes personales:

Gestación, parto y periodo neonatal normales. RNT+PAEG. Lactancia materna hasta los 4 m. Seguimiento en CCEE Dermatología desde los 2 años de edad por presentar lesiones cutáneas en cara anterior de miembros inferiores. Se diagnostica de Granuloma Anular Diseminado y se realiza seguimiento. Durante el mismo se realiza, a los 5 años de vida, estudio de TSH y curva de glucemia con resultado normal. Desaparición de las lesiones 7 años después de la primera visita.

Historia actual:

Se ingresa desde el Servicio de Urgencias Pediátricas con una Glucemia capilar de 542 mg/dl, acidosis metabólica (pH 7.05; pCO₂ 22.8; HCO₃ 8.2 y EB -22.3) y Cetonemia máxima de 6.1 mmol/L.

Comentario:

La lesión de GA es rara en la infancia, siendo sus localizaciones más frecuentes dorso de pies y manos, muñecas y tobillos. Su causa es desconocida y su relación con enfermedades sistémicas permanece poco clara. No obstante dado que en algunos estudios se ha encontrado asociación entre GA y DM, es importante su conocimiento por los pediatras para un diagnóstico y tratamiento precoz de posibles comorbilidades asociadas, en especial la DM.

P1d2d3-067

CARACTERÍSTICAS DE LOS DEBUTS DIABÉTICOS TIPO 1 EN UNA NUEVA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL (2005-2011)

I. Mulero Collantes, R. Izquierdo Caballero, J.C. Hernando Mayor

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Introducción:

La incidencia de diabetes tipo 1(DM1) presenta gran heterogeneidad y variabilidad geográfica.

Objetivos:

Conocer las características epidemiológicas y clínico-analíticas de los debuts DM1 de 0 a 14 años del período 2005-2011 en nuestra área de salud comparando los resultados con datos nacionales e internacionales.

Materiales y métodos:

Estudio retrospectivo de los debuts DM1 de 0 a 14 años que ingresaron en nuestra unidad de reciente creación (2005-2011). Datos recogidos durante el ingreso, y cifra de HbA1c a los 6 y 12 meses. Análisis: SPSS 15.0.

Resultados:

42 casos (17 niños/25 niñas), lo que supone una incidencia aproximada de 18 casos/100.000 habitantes/año. Mayor incidencia en los meses cálidos, siendo mayo el mes con más casos (8). Edad media: 8 años 2 meses. Grupo etario mayoritario: 5 a 9 años (45,2%), sin diferencias por sexos. Edad mínima al diagnóstico: 17 meses. 26,2% tenían antecedentes familiares de DM1 y 42,9% de DM2. Síntomas más frecuentes: poliuria y polidipsia (90,2%), seguidas del adelgazamiento (53,7%), astenia (29,3%), nicturia (17,1%), polifagia y abdominalgia (14,6%). Un 68,8% tenía un IMC≤p50 (25% un IMC≤P25). Dos casos asociaban una T.Hashimoto y otros dos celiaca. El 53,8% presentaba título de Ac anti-GAD positivo y el 22,5% de Ac antipáncreas. Un 47,3% refería síntomatología 15 días antes del diagnóstico e incluso un 40% más de un mes; presentando cetoacidosis diabética (CAD) el 23,8% (sin cambios estadísticamente significativos en la proporción de debuts con/sin CAD a lo largo del periodo estudiado, ni diferencias por edad o sexo). Media de 9,1 días de ingreso. La glucemia capilar media: 479,9±166,7 mg/dl, (rango de 181-967 mg/dl). HbA1c media inicial: 11,61±1,98%. El 16,7% tuvo algún episodio de descompensación desde el debut hasta su última evaluación. HbA1c media a los 6 meses del debut 7,1±1,4% y a los 12 meses 7,4±0,9%.

Conclusiones:

Alta tasa de DM1, existiendo diferencias con respecto a otras series que describen una mayor incidencia en los meses fríos y discreto predominio masculino. Muchos pacientes presentaban largo período de síntomas previo al diagnóstico y un 23,8% fueron CAD, lo que nos hace plantearnos la necesidad de una mayor divulgación de programas de sensibilización y reconocimiento de esta enfermedad entre la población.

P1d2d3-068

CARÁCTERISTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS CETOACIDOSIS DIABÉTICAS AL DEBUT DE ENFERMEDAD DURANTE LOS AÑOS 2007-2011

G. Martínez Moya, M. De Toro Codes, C. Santiago Gutiérrez, C. Arenas Bermúdez, J. De la Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción:

La cetoacidosis diabética (CAD) representa la emergencia metabólica más frecuente en pediatría y la causa principal de morbilidad en niños con Diabetes Mellitus tipo I. Constituye la manifestación extrema del déficit de insulina y, en ocasiones, la forma de comienzo de la enfermedad. En nuestro país la frecuencia al diagnóstico

de enfermedad está entre el 25-40%, siendo más elevada en los niños menores de 5 años. La mortalidad predominantemente se asocia al edema cerebral y sólo una minoría de las muertes se atribuyen a otras causas.

Objetivo:

Conocer el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes atendidos en nuestro hospital con CAD al comienzo de la enfermedad.

Material y métodos:

Se realiza una revisión retrospectiva de los casos de CAD al debut en los últimos 5 años, de Enero de 2007 a Diciembre de 2011.

Resultados:

Durante este periodo fueron diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo I 58 pacientes, de ellos un 43% fueron como CAD. La mayoría de los pacientes tenían una edad comprendida entre los 5 y los 10 años (17 pacientes) y no hubo diferencias de afectación por género. Los principales motivos de consulta fueron: dolor abdominal y/o vómitos (40%), síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) (32%), decaimiento (16%) y fiebre (12%). El diagnóstico de CAD severa fue de 36% según niveles de pH ($\text{pH} < 10$) y 28% según niveles de bicarbonato (Bicarbonato < 5). Un 24% de nuestros pacientes presentaban deshidratación moderada-severa al ingreso, 16% obnubilación y 8% respiración acidótica. Ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones graves.

Conclusiones:

- En nuestra casuística la frecuencia de CAD como forma de comienzo de enfermedad es ligeramente superior al descrito, con un predominio de edad comprendido entre los 5 y los 10 años.
- Debemos aumentar la formación sobre la enfermedad para intentar disminuir la incidencia de cetoacidosis al debut.

P1d2d3-069

INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS 1 EN UN ÁREA SUBURBANA DE MADRID

M.J. Rivero Martín, M^aJ. Alcázar Villar, M. Sanz Fernández, D. Montes Bentura, C Navarro Moreno

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Introducción:

En los últimos años parece haber existido un aumento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), habiendo diferencias entre países, y entre regiones del mismo país.

Objetivos:

Determinar la incidencia de DM1 en menores de 15

años en nuestro medio. Definir las características epidemiológicas de los pacientes menores de 15 años con debut de DM1.

Material y métodos:

Estudio prospectivo descriptivo de los pacientes de 0 a 15 años con debut de DM1 desde el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2011 y con residencia habitual en el área de influencia del Hospital Universitario de Fuenlabrada (municipios de Fuenlabrada, Humanes y Moraleja de Enmedio). Los datos de población se recogen de los datos del censo del INE (Instituto Nacional de Estadística). La población de los 3 municipios de influencia a fecha 1 de enero de 2010 era de 38.758 niños de 0 a 15 años.

Resultados:

La incidencia acumulada para los 4 años de estudio fue de 23,9 casos nuevos/100.000 menores de 15 años. En la tabla 1 se expresa la incidencia por edades. La evolución por años fue 25,8 en 2011, 20,6 en 2010, 25,8 en 2009, y 20,6 en 2008 (sin diferencias significativas). Edad media al diagnóstico: 7,8 años (DS: 3,7). Hemoglobina glicada media al diagnóstico: 13,4 (DS: 2,7). La distribución del debut según el trimestre del año fue: 35% 1º; 11% en 2º; 32,5% en 3º y 21,5% en 4º. 29 (78,4%) eran hijos de familias originarias de España y el 21,6% de familias inmigrantes

Tabla 1. Incidencia por 100.000 por grupos etarios

Grupos edad	Varones	Mujeres	Total	Incidencia
	n	n	n	
0-4 a	7	3	10	17,5
5-9 a	6	7	13	24,8
10-14a	9	5	14	30,9
Total	22	15	37	23,9

Discusión:

La incidencia en nuestra área de influencia es mayor que la referida para el conjunto de Madrid entre 1997 y 2005, y de las más altas de España. La estacionalidad se mantiene sin cambios respecto a estudios previos. Puede haber pacientes que hayan sido diagnosticados y tratados en otros centros, lo que aumentaría la incidencia.

P1d2d3-070

RESERVA PANCREÁTICA Y PERÍODO DE REMISIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

M. Martín Frías, B. Cano Gutiérrez, P. Enes Romero, R. Yelmo Valverde, M. Alonso Blanco, R. Barrio Castellanos

Unidad Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

Introducción:

La presencia de reserva pancreática tras el diagnóstico de DM1, exponente del grado de destrucción de la célula-β, se relaciona con mejor control metabólico y protección frente a complicaciones agudas y crónicas.

Objetivos:

Evaluando la función residual de la célula-β y relacionarla con las características clínico-analíticas iniciales de la DM1.

Pacientes y métodos:

Estudio prospectivo en 56 pacientes pediátricos con DM1. Analizamos al diagnóstico: edad, pérdida peso (Kg), síntomas cardinales diabetes (meses), alteración metabólica (pH, hiperglucemia/cetosis/acidosis) y HbA1c (%), HPLC-Menarini). Al 1-2 meses evaluamos la reserva pancreática mediante test de glucagón (15μg/kg, máximo 1mg) determinando péptido-C basal y 6 minutos (reserva >0,9ng/ml). Analizamos necesidades insulina (U/Kg/día, remisión <0,5U/kg/día) y HbA1c al mes y/o 6 meses. Estudio estadístico con programa SPSS, versión 17.0; datos expresados en porcentajes, mediana y rango intercuartílico (percentiles 25-75).

Resultados:

Edad media al diagnóstico 9,5 años (4,7-12,7), 56% impúberes y 52% varones. El 46% mantenían reserva pancreática, sin diferencias entre sexos. Los pacientes sin reserva fueron más jóvenes y tuvieron mayor alteración metabólica al debut ($p<0,05$). Los pacientes con mayor respuesta de péptido-C mantuvieron menores necesidades de insulina y mejor control metabólico ($p<0,05$).

	TOTAL n=56	SIN RESERVA n=30	CON RESERVA n=26	p
Edad (años)	9,5 (4,7-12,7)	6,5 (2,8-10,7)	10,6 (7,4-13,7)	0,004
HbA1c (%)				
debut	11,1 (9,7-11,9)	10,8 (9,5-12,2)	11,3 (10,3-11,8)	NS
6 meses	6,2 (6-6,9)	6,5 (6,1-7,2)	6,0 (5,6-6,3)	0,002
pH debut	7,30 (7,1-7,3)	7,20 (7,1-7,3)	7,32 (7,2-7,3)	0,045
Debut (%)				
Hiperglucemia/cetosis/acidosis	22/35/43	14/36/50	31/35/34	NS
Síntomas (meses)	0,6 (0,3-1)	0,5 (0,3-0,9)	1,0 (0,4-1,1)	NS
Pérdida peso (Kg)	1 (0-4)	1 (0-4)	1,5 (0-4)	NS
Péptido-C (ng/ml)				
basal	0,4 (0,2-0,7)	0,2 (0,1-0,3)	0,7 (0,5-0,9)	<0,001
6 minutos	0,8 (0,5-1,5)	0,5 (0,2-0,6)	1,7 (1,3-2,0)	<0,001
incremento	0,5 (0,2-0,9)	0,2 (0-0,3)	0,9 (0,7-1,3)	<0,001
Dosis insulina (U/Kg/día)				
1 mes	0,41 (0,2-0,5)	0,47 (0,3-0,5)	0,34 (0,1-0,5)	0,048
6 meses	0,48 (0,2-0,6)	0,60 (0,4-0,7)	0,36 (0,1-0,4)	<0,001
Remisión (%)				
1 mes	68	63	73	NS
6 meses	43	23	65	<0,001

Conclusiones:

La menor edad y la mayor alteración metabólica al debut se asocian con menor reserva pancreática. La persistencia de reserva pancreática facilita el control de la diabetes.

P1d2d3-071

SEGUIMIENTO EVOLUTIVO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 EN UN HOSPITAL TERCARIO DE REFERENCIA PARA LA COMUNIDAD

N. Lecumberri García, M. Chueca Guindulain, S. Berrade Zubiri, A. Sola Mateos, M.J. Goñi Iriarte, M. Oyarzabal Irigoyen

Complejo Hospitalario de Navarra

La atención al niño con DM-1 implica prevenir y evitar la aparición de complicaciones agudas y crónicas y detectar asociada (sobre todo autoinmune). La terapia optimizada (MDI, ICSI) es el tratamiento de elección.

Objetivos:

Evaluando las complicaciones agudas y crónicas en nuestros pacientes con DM-1 que debutaron entre 1990-2011 y que actualmente tienen 317 años.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de la evolución de niños y jóvenes que debutaron en nuestro hospital entre 1990-2011. Datos del registro de Diabetes de Navarra.

Analizamos la presencia de complicaciones agudas (hipoglucemias graves HG y CAD) y crónicas (retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica) y patología autoinmune.

Resultados:

Entre 1990-2011 debutaron 311 niños y adolescentes en Navarra. De ellos, 172 317 años (98V, 74M). Edad x 23,2 años (rango: 17 - 36). T° evolución 13,07 años±5DE. HbA1c x de toda la vida 8,04% (rango 5,9-12,5). El 94,2% de los pacientes realizan terapia optimizada (MDI y/o ICSI). 71 casos presentaron al menos una complicación aguda (59% HG severa y 41% CAD). Hay diferencias significativas para la HbA1c x y el tiempo de evolución ($p<0,001$) en el grupo con complicaciones. Complicaciones crónicas: 25 (14,6%) presentan Retinopatía (simple 98,8% y proliferativa 1,2%), 22 (12,8%) Nefropatía (microalbuminuria persistente 3,5% y proteinuria 1,7%) y Neuropatía periférica 6,4%. Hay diferencias significativas con el peor control metabólico y más años en la retinopatía ($p<0,001$) y nefropatía ($p=0,0039$), no habiéndolas para la neuropatía. 17% del total asocian al menos otra enfermedad autoinmune (12 celiaca y 43 tiroidea).

Conclusiones:

La complicación crónica más frecuente y precoz en nuestros diabéticos continua siendo la retinopatía, habiéndose reducido de manera espectacular.

Intensificar el control metabólico asegura el retraso y la menor gravedad de las complicaciones si las hay.

Descartar patología autoinmune periódicamente en estos niños y jóvenes.

P1d2d3-072

DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON HEPATITIS AUTOINMUNE E HIPERTIROIDISMO.

J.A. Nieto Cuartero, A. Rodríguez Minguez, T. Cabrera, S. Vila Dupla, A. Sillero Sánchez, J. Otero de Becerra

Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

La incidencia del hipertiroidismo es del 1% de los niños con diabetes *mellitus* y de la HAI es del 0,5%. En nuestra experiencia de 300 casos de diabetes *mellitus* tipo 1 revisados durante 20 años, sólo hemos tenido un caso de diabetes asociado a hipertiroidismo. Lo habitual es que la hepatitis se dé en primer lugar. Nuestro caso es excepcional ya que primero fue la diabetes y luego la hepatitis.

Material y métodos:

Mujer que desde los 10 años y 3 meses de vida presenta diabetes *mellitus* tipo 1, bien controlada hasta el momento actual, con hemoglobina glicosilada A1C del 7,1%, sin microalbuminuria y con perfil lipídico normal. HLA DR3-DR4. Creatinina 0,93 mg/dL. Anticuerpos antitiroideos negativos. Desde el 11 de febrero del 2008, se detecta hepatitis autoinmune con marcada elevación de GOT, GPT, yGGT, IgC, gammaglobulinas y + para ANA, AML y AntiLKM, F-actina, antiLC-1 y anticélulas parietales. BH: Hepatitis crónica activa. Se inicia tratamiento con esteroides a dosis de 30 mgrs/día e azatioprina a dosis de 100 mgrs. En febrero del 2012 la GOT la GPT y la GGT son normales. La T4 libre actual elevada 2,3ng/dl, la TSH baja 0,22 mul/ml. Se instauró tratamiento con antitiroideos. A reseñar la aparición de edemas en miembros inferiores secundarios a hipalbuminemia, que cedieron tras la administración de concentrados de proteínas diarias. En la actualidad la talla es de 1,63 m, tensión arterial normal 116/73, 58 Kg, fondo de ojo: normal, rendimiento escolar bueno, se mantiene con insulina diaria de glargina 2 inyecciones diarias más suplementos de insulina regular cuando lo precisa. Los autocontroles de glucemia diarios son muy aceptables.

Resultados:

Reseñamos que la instauración precoz del tratamiento en el caso de nuestra paciente ha normalizado la función hepática beneficiándose del tratamiento combinado de corticoides y azatioprina ajustándose con la dosificación de la TPMT, tras 4 años la evolución es excelente, como lo demuestran los estudios hepáticos e inmunológicos.

Conclusiones:

1. Reseñar que la combinación de esteroides y azatioprina, ha sido excelente en cuanto al control de la hepatitis autoinmune. 2. La coexistencia de hi-

pertiroidismo con la diabetes no ha empeorado el control de la diabetes.

P1d2d3-073

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 EN EL HOSPITAL COMARCAL DE REFERENCIA

E. Farreny Sastre ⁽¹⁾, G. Martí Aromir ⁽¹⁾, S. Burgaya Subirana ⁽²⁾, E. Abadal Soler ⁽³⁾, J. Sitges Costas ⁽²⁾, S. Nevot Falcó ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología pediátrica; ⁽²⁾ Servicio de Pediatría; ⁽³⁾ D.U.E. Educadora en diabetes. ALTHAIA. Xarxa Hospitalària de Manresa. Hospital Sant Joan de Déu.

Introducción:

Las Consultas Externas (CCEE) de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital han ido creciendo en los últimos años con el control y seguimiento de los pacientes diabéticos tipo 1 (DM1).

Objetivos:

Determinar las características del debut y seguimiento de los DM1 controlados en CCEE de Endocrinología Pediátrica de un hospital comarcal hasta el año 2011.

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de 32 pacientes DM1 con edades entre 0 y 15 años.

Resultados:

Se analizaron 32 pacientes (51,3% varones).

Debut:

El 87,5% debutaron en nuestro hospital. La edad media fue de 7,2 años (rango 1,4-14,7 años). Distribución por edades: 0-5 años: 31,2%, 5-10 años: 40,6%, 10-15 años: 28,1%. El 78,1 % debutaron en estadio prepuberal. 84,4% raza caucásica y 15,6% magrebí. El 56,7% presentaron cetoacidosis (CAD). Tiempo medio de evolución de los síntomas: 23,6 días. HbA1c media de 12,2%. Dosis media de insulina 0,8 U/kg/día. El 76% tenían al menos un marcador de inmunidad de DM1 positivo (AAI, GAD, ICA o IA2). El 20,8% tenían anticuerpos antitiroideos positivos y el 17,2% anticuerpos antitransglutaminasa positivos. 6,2% presentaban vitílico. Antecedentes familiares: 34,4% DM2, 28,1% DM1, 6,2% diabetes gestacional, 6,2% patología tiroidea, 3,1% celiaquía, 3,1% vitílico, 3,1% enfermedad de Crohn.

Seguimiento:

Edad media actual 10,8 años. Tiempo medio de evolución 3,6 años. HbA1c media post-debut 7,9% y en el último año 7,8%. Dosis media de insulina 0,7 U/kg/día. Tipo de insulina basal: 84,4% glargina y 15,6% detemir. 34,4% asocian insulina regular

y 65,5% análogos de acción rápida. 40,6% utiliza mezclas. 12,5 % tiroiditis autoinmune y 6,2% vitílico. No diagnósticos de celiaquía. El 85,7% acepta su enfermedad, 88,9% realiza él los autocontroles y 66,7% se autoadministra la insulina. 56,2% realiza deporte.

Conclusiones:

Mayor frecuencia del debut entre los 5 y 10 años. Más de la mitad de los pacientes debutaron en forma de CAD y el tiempo de evolución de los síntomas es elevado. Se debe insistir en las campañas de detección precoz de la diabetes. Con las pautas actuales de insulinoterapia conseguimos un control metabólico aceptable. Consideramos positiva la aceptación de la enfermedad así como el grado de autonomía del paciente dependiendo de la edad.

P1d2d3-074

UTILIDAD DEL COCIENTE TRIGLICÉRIDOS-HDL-COLESTEROL PARA IDENTIFICAR FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 DE LARGA EVOLUCIÓN

L. Golmayo Gaztelu, P. Ros Pérez, M. Martín Frías, M. Alonso Blanco, E. Colino Alcol, R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

Introducción:

La diabetes tipo 1 (DM1) constituye un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, asociando una elevada morbi-mortalidad. El cociente Triglicéridos/HDL-colesterol (TG/HDLC) está estrechamente relacionado con el riesgo cardiovascular y metabólico en adultos, independientemente de la obesidad. Estudios recientes en la edad pediátrica han demostrado que un TG/HDLC elevado (≥ 2) se asocia a un perfil cardiovascular desfavorable, pero no hay estudios al respecto en población pediátrica con DM1.

Objetivo:

Estudiar la relación entre el cociente TG/HDLC y varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en adolescentes con DM1 de larga evolución.

Pacientes y métodos:

Analizamos la relación entre el cociente TG/HDLC y determinados FRCV en 99 pacientes (55% varones), a los nueve años del diagnóstico de DM1 (tiempo medio de evolución $9,2 \pm 1,3$ años). Consideramos los siguientes FRCV: grado de control metabólico (media de HbA1c del año previo (Menarini; HPLC; VN $5,31\% \pm 0,21$), IMC (Hernández 1988), dosis de insulina (u/Kg/día), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), LDLc, HDLc, excreción urinaria de albúmina (EUA) y tensión arterial (TA). Se

definió HTA como TA $>p90$ (Task Force 2004). Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según el cociente TG/HDLC bajo ($<1,2$); intermedio (1,2 a 2) y alto (≥ 2). El análisis estadístico se realizó mediante SPSS. Los datos aparecen expresados en medias \pm DE y medianas con rangos. Las medias y medianas fueron comparadas mediante ANOVA y K-Wallis, respectivamente.

Resultados:

No se observaron diferencias significativas en el IMC, HTA ni EUA entre los grupos. Ver tabla.

TG/HDLC	<1,2	$\geq 1,2$ y <2	≥ 2	p
n	68	21	10	
Edad (años)	$15,27 \pm 2,89$	$16,09 \pm 3,04$	$17,92 \pm 2,02^*$	*p<0,05
Evolución (años)	$9,2 \pm 1,4$	$9,2 \pm 1,3$	$9,1 \pm 0,9$	NS
HbA1C media (%)	$7,4(5,7-10,3)^*$	$7,5(6,2-8,5)^*$	$9,75(7,7-14)^*$	*p<0,05
Dosis insulina (U/kg/día)	$0,95 \pm 0,28$	$0,93 \pm 0,23$	$1,01 \pm 0,30$	NS
CT (mg/dl)	$159,94 \pm 30,81$	$157,62 \pm 30,1$	$177,4 \pm 38,77$	NS
C-LDL (mg/dl)	$94,03 \pm 22,89$	$99,1 \pm 24,92$	$95 \pm 29,05$	NS

Conclusiones:

Un TG/HDL-colesterol elevado (≥ 2) en pacientes adolescentes con DM1 de larga evolución podría ser un marcador útil para la identificación de pacientes con peor perfil cardio-metabólico.

P1d2d3-075

VITAMINA D Y METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EDAD PEDIÁTRICA

M. Martín Frías ⁽¹⁾, A. Lamas Ferreiro ⁽²⁾, B. Cano Gutiérrez ⁽¹⁾, P. Enes Romero ⁽¹⁾, R. Yelmo Valverde ⁽¹⁾, R. Barrio Castellanos ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Diabetes Pediátrica, Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid ⁽²⁾ Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid

Introducción:

El déficit de vitamina D se ha relacionado con el desarrollo de diabetes en la población general. En los pacientes con fibrosis quística (FQ) es frecuente tanto la presencia de niveles subóptimos de vitamina D como de alteraciones hidrocarbonadas (AH).

Objetivos:

Analizar los niveles de vitamina D en pacientes con FQ en edad pediátrica y su posible relación con la presencia de AH.

Pacientes y métodos:

Estudio prospectivo en 38 pacientes pediátricos con FQ. Se determinaron anualmente los niveles de vitamina D (VN >20 ng/ml) y la respuesta glucémica a sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada en fase estable de enfermedad, hasta objetivar presencia de AH; analizamos un total de 65 SOG. Todos

los pacientes recibían suplementos con dosis estándar de vitamina D según niveles séricos. Analizamos: edad, sexo, presencia y tipo de AH y HbA1c (HPLC-Menarini). Estudio estadístico realizado con programa SPSS-versión-17.0, pruebas no paramétricas nivel significación $p<0,05$; datos expresados en porcentaje, mediana y rango intercuartílico.

Resultados:

Edad media 11,2 años (8,8-14,7), 70% varones, 54% púberes. Niveles medios de vitamina D 21,3ng/ml (17,8-27,3), teniendo el 38% de los pacientes niveles deficitarios, independientemente de la edad y del sexo. En el 80% de los pacientes se detectó AH, diabetes en el 18%. De los 8 pacientes que desarrollaron AH en el seguimiento, 4 empeoraron niveles de vitamina D respecto al año previo (media de -13,4ng/ml); en el resto mejoría media de +3ng/ml. No encontramos diferencias significativas entre las variables analizadas en función de la existencia o no de déficit de vitamina D. Tampoco encontramos niveles inferiores de vitamina D en los pacientes con diabetes. No detectamos correlación significativa de vitamina D con HbA1c ni con glucemia a los 120 minutos de la SOG.

AH	Edad (años)	Sexo (%-varón)	Vitamina D (ng/ml)	HbA1c (%)
NO (n=34)	10,6 (9,0-13,8)	74	20,2 (17,4-26,4)	5,3 (5,2-5,5)
SI (n=31)	12,3 (8,6-15,6)	63	21,9 (18,1-28,7)	5,5 (5,3-5,9)
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS

Conclusiones:

El déficit de vitamina D y la presencia de AH son frecuentes en los pacientes con FQ. No encontramos relación entre los niveles de vitamina D y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

P1d2d3-076

SÍNDROME DE MAURIAC EN PACIENTES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO I DE LARGA EVOLUCIÓN Y MAL CONTROL METABÓLICO; REVISIÓN DE CUATRO CASOS

A. Campos Martorell, B. Valle del Barrio. M.A. Albu-su Aparicio, M. Gussinyé Canabal, D. Yeste Fernández, A. Carrascosa Lezcano

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Fundamento y objetivos:

Se ha descrito en pacientes afectos de diabetes *mellitus* tipo I (DMI) con mal control metabólico, hepatomegalia por depósito de glucógeno intrahepático e hipertransaminemia. Si estos pacientes asocian dislipemia, rasgos cushingoides y retraso del crecimiento o del desarrollo podemos hablar de síndrome de Mauriac (SM). En las últimas décadas con las pautas intensivas con nuevas y mejores insulinas, este sín-

drome se ha convertido en una rareza. La importancia de este cuadro radica en que constituye la causa más frecuente de disfunción hepática en niños con DMI y que es reversible mediante la optimización de la insulinoterapia. El objetivo de este trabajo es presentar cuatro pacientes visitados en nuestro hospital en los últimos diez años, con criterios diagnósticos de SM, describir sus características clínicas, metabólicas, analíticas y las complicaciones.

Material y métodos:

Presentamos 4 adolescentes (dos mujeres y dos varones) con DMI de larga evolución y mal control metabólico, edades comprendidas entre los 13 y los 14 años, que presentaron hepatomegalia, hipertransaminemia y dislipemia con funcionalismo hepático normal. En uno se diagnosticó pancreatitis leve. Todos ellos presentaron retraso de crecimiento, uno de ellos muy severo y otro hipogonadismo hipogonadotropo. Tres de los cuatro pacientes ingresaron en el servicio de urgencias por descompensación metabólica (dos presentaron cetosis y uno cetoacidosis) siendo el cuarto paciente remitido directamente a la consulta de endocrinología. En todos los casos la hemoglobina glucosilada al ingreso fue superior a 9% y las ecografías hepáticas objetivaron aumento del tamaño hepático con alteración de la ecogenicidad sugestiva de acumulación de glucogéno intrahepático. Los cuatro pacientes presentaron una correcta evolución clínica tras la optimización de la insulinoterapia.

Conclusiones:

- El SM constituye una entidad infrecuente. El diagnóstico debe considerarse en pacientes con DMI con mal control metabólico que asocien hepatomegalia por acúmulo de glucógeno intrahepático, hipertransaminemia, dislipemia, rasgos cushingoides y retraso del crecimiento o hipogonadismo.
- Con las pautas intensivas de insulinoterapia, que permiten un mejor control metabólico, el diagnóstico de SM es poco frecuente.
- Tras la optimización de la insulinoterapia, la mayoría de pacientes presentan buena evolución con reversibilidad de las alteraciones analíticas y ecográficas.

P1d2d3-077

VARIABILIDAD CLÍNICA EN EL USO CON ISCI DE GLULISINE VS ASPART/HUMALOG EN NIÑOS DM TIPO1. OBSERVACIÓN POR EVENTO FARMACÉUTICO INESPERADO

I. Díez López, A. Sarasua Miranda, I. Lorente Blázquez

Sección Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Álava. Sede Txagorritxu. Vitoria

Introducción:

La composición química de los diferentes análogos rápidos, les confiere peculiaridades farmacocinéticas-dinámicas. Destaca la ausencia de zinc de glulisine, otorgándole una menor cristalización, posible ventaja en dispositivos con catéter. No existen estudios previos sobre esta peculiaridad en pacientes pediátricos con ISCI. De Octubre a Diciembre de 2011 existe un evento farmacéutico inesperado que interrumpe la distribución de glulisine a nivel mundial. Todos los pacientes usuarios durante este tiempo deben de pasar a otro análogo de insulina rápida.

Objetivo:

Evaluando el impacto de este evento, y por lo tanto el cambio de insulinas en el control metabólico y calidad de vida de los niños con ISCI

Métodos:

Niños DM tipo 1a, con al menos 36 meses de evolución desde su debut y con 12 meses de uso de ISCI con insulina glulisine hasta Oct.2011. Estudio variables HbA1c (DCA), glucemias preprandiales (GPre), postprandiales(Gpos), necesidades insulina (NI), días uso catéter (DC) y encuesta satisfacción global (1-10) (Enc). Cambio obligado a aspart/humalog y reevaluación en Enero 2012. Estudio comparativo. SPSS 17.0., muestras pareadas no paramétrico n<30.

Resultados:

5 niños (2♂), edad media de 11.5 años [8-13]. Con glulisine y antes del cambio → medias variables HbA1c (DCA): 7.6%[6.8-8.2], Gpre 127 mg/dl[65-185], Gpos 149 mg/dl[98-195], NI: 0.88 UI/kg/día[0.72-1.18], DC:4,3 días[3.5-5] y Enc 8.5 puntos [7-10]. Tras periodo sin glulisine y paso a aspart/humalog. → medias variables HbA1c (DCA): 8.2%[7.4-9.1] diferencias p:0.02 IC95%[0.4-0.8], Gpre 148 mg/dl[102-190] diferencias p:0.01 IC95%[42-68], Gpos 175 mg/dl[141-245] p:0.04 IC95%[32-76], NI: 1.02 UI/kg/día[0.85-1.31] diferencias p:0.01 IC95%[0.12-0.34], DC:2.6 días[2-3.5] p:0.001 IC95%[1.5-2.5], y Enc 6 puntos [5-7].

Conclusión:

A pesar de la potencia del estudio, por escasa n, los resultados apuntan a las posibles ventajas clínicas y económicas que pueden derivarse del uso de glulisine en este tipo de pacientes. Recomendamos este tipo de insulina en niños DMtipo1 con ISCI.

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

Introducción:

El tratamiento con ISCI en DM1 parece ser más eficaz en pacientes prepúberes por su mejor adherencia al mismo.

Objetivos:

Comparar la eficacia del tratamiento con ISCI entre niños prepúberes y puberales con DM1.

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo en 59 pacientes con DM1, comparando los 29 prepúberes con 29 puberales de los 64 tratados en nuestra Unidad de Diabetes (64% y 43% varones, respectivamente). Analizamos en el año previo a la ISCI y 4 años posteriores: HbA1c (HPLC-Menarini 5,3±0,41), necesidades insulina (u/kg/día), tramos de basal, glucemias capilares/día, hipoglucemias graves (HG) y cetoacidosis. Estudio estadístico con programa SPSS 20.0, datos expresados mediana y rango intercuartílico.

Resultados:

El 48 % de los prepúberes y 46% de los puberales redujeron la HbA1c ≥0,2% durante el 1º año de ISCI. La dosis de insulina disminuyó significativamente al inicio en ambos grupos, manteniéndose durante los 4 años. Sólo 2 pacientes (uno en cada grupo) presentaron un episodio de HG con ISCI, ambos con antecedentes de 2 y 3 episodios en el año previo. Un paciente puberal tuvo un episodio de cetoacidosis en relación con consumo de alcohol. Abandonaron la ISCI 4 pacientes puberales y ninguno prepupal. Durante el primer año, en el grupo puberal existe relación directa entre disminución HbA1c y número glucemias capilares/día (p=0,026).

Edad inicio ISCI (años)	Prepuberales (n=29)	Puberales (n=30)	p
	5.9 (3-7)	14.3 (3-16)	<0,001
HbA1c (%)			
año previo	7,0 (6,4-7,5)	7,2 (6,6-7,4)	
1ºaño	6,7 (6,4-7,2)	6,8 (6,6-7,1)	
2ºaño	6,9 (6,4-7,3)	6,9 (6,7-7,4)	
3ºaño	7,0 (6,3-7,2)	6,9 (6,6-7,2)	
4ºaño	6,7 (6,0-7,2)	6,8 (6,6-6,9)	NS
Mejoría HbA1c (%)			
1ºaño	0,1 (0,0/0,40)	0,0 (-0,4/0,5)	
2ºaño	0,1 (-0,1/0,40)	0,0 (-0,38/0,45)	
3ºaño	0,2 (-0,35/0,5)	-0,1(-0,5/0,1)	
4ºaño	0,4 (0,0/0,7)	0,0 (-0,2/0,23)	NS
Dosis insulina (U/kg/día)			
previa	0,80 (0,6-0,9)	0,91 (0,80-1,17)	
mes	0,64 (0,5-0,9)	0,78 (0,66-0,82)	
1ºaño	0,70 (0,5-0,8)	0,78 (0,65-0,90)	
2ºaño	0,67 (0,6-0,7)	0,80 (0,69-0,92)	
3ºaño	0,74 (0,6-0,9)	0,78 (0,69-0,95)	
4ºaño	0,74 (0,5-1,0)	0,80 (0,65-0,99)	NS

Conclusiones:

El tratamiento con ISCI es una alternativa eficaz y segura en niños y adolescentes con DM1. Los beneficios obtenidos en el control metabólico son discretamente mejores en niños prepúberes.

P1d2d3-078

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ISCI EN PACIENTES PREPÚBERALES Y PUBERALES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

P. Enes Romero, B. Cano Gutiérrez, R. Yelmo Valverde, M. Alonso Blanco, M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos

P1d2d3-079**CONTROL METABÓLICO A LARGO PLAZO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA**

R. Cardona Hernández⁽¹⁾, L. Suárez Ortega⁽¹⁾, M.Z. Bosch⁽¹⁾, J. Ho⁽²⁾, C. Mameli⁽³⁾, A.E. Scaramuzza⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Sección de Endocrinología, Barcelona; ⁽²⁾ Department of Pediatrics, University of Calgary, (Canada); ⁽³⁾ Luigi Sacco, Department of Pediatrics, University of Milano (Italy)

Introducción:

Existen pocos datos acerca del seguimiento a largo plazo del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1). Objetivos: 1) Comparar el control metabólico de niños y adolescentes con diabetes antes del tratamiento con ISCI y durante los 4 primeros años de tratamiento en una Unidad de Diabetes de un hospital terciario. 2) Comparar los resultados obtenidos, en el contexto de un estudio multicéntrico, con los de dos hospitales terciarios de Canadá e Italia.

Métodos:

Estudio retrospectivo (revisión de historias clínicas); Criterios de inclusión: edad 4-20 años, DM1 de ≥ 4 años de evolución, tratamiento con ISCI ≥ 4 años de duración; Variables: HbA_{1c}, requerimientos insulínicos, IMC, hipoglucemias y episodios de cetoacidosis. Recogida de datos independientemente en 3 países (España, Canadá e Italia). Análisis estadístico: T de Student para datos apareados. Prueba de Kruskall-Wallis para comparativas grupales.

Resultados:

34 sujetos cumplen criterios de inclusión en nuestro centro (22 varones) con edad 4-20 años (14.6 ± 3.8), duración de diabetes 10.6 ± 3.2 años e inicio de la terapia ISCI a los 9.1 ± 4.0 años. Tras el inicio de la terapia ISCI la HbA1C descendió significativamente sólo durante el primer año (a los 6m $\Delta = -0.72$ p=0.021 y a los 12m $\Delta = -0.72$ p=0.037). Posteriormente la HbA1C no mostró diferencias significativas respecto a la inicial. No se detectaron diferencias en los requerimientos de insulina, el IMC, el número de hipoglucemias graves ni en los episodios de cetoacidosis entre el inicio de la terapia y el periodo de seguimiento. Se observaron resultados similares en los centros de Canadá e Italia (n total = 110 sujetos).

Conclusiones:

Aunque la terapia ISCI es efectiva a largo plazo el mayor beneficio se obtiene durante el primer año de terapia. Durante el seguimiento a 4 años, los valores de HbA1C tendieron a incrementarse. Es necesario estudiar qué factores condicionan este incremento de HbA_{1c} a partir del primer año.

P1d2d3-080**NECROBIOSIS LIPOÍDICA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

C. del Castillo Villaescusa, A. Navarro Ruiz, P. Cochoñer Franch

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Introducción:

La necrobirosis lipídica (NL) es una lesión cutánea producida por degeneración del colágeno caracterizada por placas irregulares con borde eritematoso y centro atrófico amarillo-parduzco, de predominio pretibial. Etiología desconocida y prevalencia variable en niños (0.06-10%), con una fuerte asociación con DM1 (hasta 60% de los pacientes con NL son diabéticos). En ocasiones la lesión precede en años al diagnóstico de diabetes.

Caso clínico:

Mujer escolar de 11 años con lesiones cutáneas en cara anterolateral de ambas piernas en región tibial. Antecedentes familiares sin interés. Diabetes mellitus tipo 1 desde los 2 años. Mal control metabólico con HbA1c media en los últimos tres años de 8,3%, con discreta mejoría en el último año (media 7,9%). No complicaciones microvasculares. Epilepsia tratada con valproato hasta los 9 años. Aparición de las lesiones a los 8 años, de curso lento, inicialmente como pequeñas máculas eritematosas que se fueron extendiendo dando bordes irregulares y centro amarillento y atrófico, con telangiectasias en superficie. Biopsia compatible con necrobirosis lipídica. Tratamiento inicial con pimecrolimus durante un año sin mejoría. Posteriormente crema de rosa de mosqueta y vitamina E asociando a los 6 meses ácido acetilsalicílico oral a bajas dosis. Mejoría de las lesiones existentes con disminución de la consistencia y crecimiento más lento, pero en los últimos meses aparición de nuevas lesiones.

**Conclusiones:**

La NL es una patología cutánea asociada a la diabetes, poco frecuente y excepcional en niños. Se

han probado múltiples tratamientos en adultos (corticoideos tópicos, sistémicos e intralesionales, dipiridamol, ácido acetilsalicílico, nicotinamida, pentoxifilina, tretinoína, ciclosporina o micofenolato, así como láser, oxígeno hiperbárico, factor estimulante de colonias de granulocitos y PUVA. Ninguno ha demostrado ser efectivo en ensayos controlados y la mayoría tienen efectos secundarios significativos. Las lesiones ulceradas dolorosas se han tratado con tacrolimus tópico, cirugía e injertos cutáneos. La aparición y evolución de la NL es independiente de la duración de la diabetes, edad del paciente y control metabólico. En niños puede ser de difícil manejo y se ha referido riesgo a largo plazo de transformación en carcinoma epidermoide.

P1d2d3-081

UTILIDAD DE UNA PAGINA WEB PARA LA EDUCACIÓN SANITARIA DE NIÑOS DIABÉTICOS

J.J. Momblan De Cabo, J.L. Gómez Llorente, P. Oliva Pérez, A. Bonillo Perales

CHT Torrecárdenas (Almería)

Objetivo:

Plantear la utilidad de las páginas web para la educación sanitaria de niños diabéticos de manera que sean una herramienta útil para obtener y/o refrescar conocimientos sobre su enfermedad

Material:

Se realizó una página web, en Mayo 2011, cuya dirección es www.diabetesinfantilcht.com donde se incluían diversos apartados: alimentación, insulinas, ejercicio e insulina, factor de sensibilidad y ratio, noticias y calendarios y cuestionarios. Además de vínculos importantes para diabetes, horario y teléfono de consulta, *email* de la consulta y cartera de servicio. Para determinar su uso se utilizó tanto un contador de visitas en la primera página como los cuestionarios que pondrían ser descargados y contestados por los pacientes y/o familiares y eran recogidos en la consulta. La página web en su totalidad se presentaba a los pacientes según demanda a la consulta, que aproximadamente es cada 4 meses, por lo que hasta ahora se ha anunciado a más del 50% del total de los pacientes, así mismo se presentaba en las sesiones grupales que son mensuales. Los cuestionarios se van actualizando cada 2 meses y constan de 5 preguntas de respuesta múltiple

Resultados:

El contador de visitas se disparó desde su puesta en marcha hasta más de 600 y casi todos los pacientes entregaron los cuestionarios en las consultas (cerca del 80%). La satisfacción con dicha página se obtuvo por pregunta directa, por respuesta en la última pregunta del cuestionario así

como por cuestionario de satisfacción al final de cada educación grupal. Esta satisfacción rondó el 90%. La página ha obtenido dos certificaciones de calidad: web de interés sanitario y web médica acreditada.

Conclusiones:

Creemos que la página web de estas características aporta un plus muy importante para el manejo del paciente diabético pues puede aclarar muchas dudas o preguntas que le pueden surgir y es un medio de comunicación y adhesión del paciente sobre todo en edad juvenil.

P1d2d3-082

TELEMEDICINA APLICADA A LA DIABETES TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA: ESTUDIO PILOTO.

P. Ros Pérez⁽¹⁾, E. Colino Alcohol⁽¹⁾, A. Ruiz Serrano⁽¹⁾, N. Lacamara Ormaechea⁽¹⁾, M. Martín Frías⁽²⁾, R. Barrio Castellanos⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario Ramón y Cajal. Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica, Madrid

Introducción:

La aplicación de las nuevas tecnologías de la comunicación a la medicina (telemedicina) ha permitido optimizar la atención diabetológica, contribuyendo al mantenimiento del control metabólico. No obstante, la evidencia de su efectividad e impacto en el control metabólico es limitada, sobre todo en la población pediátrica con diabetes tipo 1 (DM1).

Objetivo:

Evaluuar la viabilidad de la monitorización telemática (MT) y su eficacia en el control metabólico de pacientes pediátricos con DM1 en tratamiento intensivo, así como el grado de satisfacción y calidad percibida.

Pacientes y métodos:

Estudio piloto observacional, descriptivo, sin grupo control. Se incluyeron 32 pacientes: 13 con < 1 año de evolución (grupo 1) y 19 con > 1 año de evolución (grupo 2) (tabla 1). Se encontraban en pubertad (Tanner > III) en 6/13 (**grupo 1**) y 12/19 (**grupo 2**). La MT se realizó mediante correo electrónico, fax y teléfono móvil. La frecuencia de contacto mínima fue establecida en el grupo 1 (semanal, quincenal y mensual) y a demanda en el grupo 2, con un mínimo mensual. El grado de satisfacción y calidad percibida se analizó mediante encuesta específica (ESCP). Los valores de HbA1c (Menarini, HPLC; VN: 5.3%±0.2), como indicador del control metabólico, se expresan como media ± DE.

	Edad (años)	Sexo ♀/♂	Tiempo evolución (años)	HbA1c Inicio (%)	HbA1c (6 meses) (%)	HbA1c (1 año) (*) (*8-11 meses)
Grupo 1 (n=13)	9.6±4.2	7/6	0.6±0.4	12.6±0.0 (debut)	6.5±0.0	6.6±0.0*
Grupo 2 (n=19)	11.8 ±3.9	8/11	2.8±2.5	6.7±0.0	6.8±0.0	6.8±0.0

Resultados:

En ambos grupos se objetivó un mantenimiento de los niveles de HbA1c (tabla1). Ninguno de los pacientes tuvo hipoglucemias graves, precisó visitas "extra" ni consultas en urgencias. Se objetivaron descompensaciones (9/32), que se resolvieron con el apoyo MT. Contestaron a la ESCP 31 de los 32 pacientes y todos encontraron la TM útil para mejorar su adherencia al tratamiento y capacidad de autocontrol.

Conclusiones:

1. La telemedicina constituye una herramienta viable, útil y eficaz para la monitorización y el mantenimiento del buen control metabólico, tanto en el debut como evolutivamente, de los pacientes pediátricos con DM1.
2. Existe gran aceptación de la telemedicina por parte del paciente, favoreciendo su adherencia al tratamiento.

P1d2d3-083

CALIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES CON DM1 Y SUS FAMILIAS.

L. Sentochedri Montane⁽¹⁾, I. Martínez-Badás⁽¹⁾, V. Sebastián Ibáñez⁽²⁾, V. M. González González⁽¹⁾, C. Julve Ramos⁽¹⁾, S. López Bravo⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio Pediatría, H. Universitario Infanta Leonor, Madrid. ⁽²⁾ Unidad de Soporte a la Investigación Clínica, H. Universitario Infanta Leonor.

Introducción:

La experiencia en el tratamiento de la obesidad infantil nos recuerda la importancia de los hábitos familiares en la consecución de los objetivos del paciente con diabetes tipo 1. La educación diabetológica orienta a las familias hacia un estilo de vida saludable para todos los miembros.

Objetivos:

- 1- Describir en pacientes con diabetes tipo 1 y sus familias la presencia de sobrepeso/obesidad, la calidad de la dieta mediterránea y el grado de actividad física. 2- Compararlo con familias con hijos sin diabetes. 3- Establecer relaciones con los valores de HbA1c de los pacientes con DM1.

Material y métodos:

Se realizó un trabajo preliminar mediante un estudio

transversal a un grupo de pacientes en seguimiento por DM1 en la consulta de endocrinología así como a sus familias. Los controles sanos fueron familias del personal del área de Pediatría. Todos llenaron un cuestionario con 27 preguntas (4 filiación y antropometría, 16 Índice KidMed, 7 Cuestionario Internacional de Actividad Física-IPAQ).

Resultados:

Se recogieron datos de 9 familias con un hijo con diabetes tipo 1 y de 11 familias control. Encontramos obesidad en 11% diabéticos, 5,5% padres y 5% madres. Encontramos sobre peso en 61% padres, 40% madres y 7,6% hermanos. La mediana global del índice Kidmed fue de 8. La mediana en las familias con diabetes fue de 8,5 y en las familias sin diabetes 7,5. La mediana de los pacientes con diabetes fue de 10, siendo la de los hermanos con y sin diabetes de 8. Los pacientes con diabetes obtuvieron mejores resultados en el IPAQ que el grupo de hermanos, padres y madres. No se encontró relación entre la media de HbA1c del año anterior y el índice Kidmed así como tampoco con el IPAQ.

Conclusiones:

1. Los pacientes con diabetes tipo 1 y sus familias tienen puntuaciones más altas del índice Kidmed.
2. Los pacientes con diabetes tipo 1 realizan mayor actividad física que sus familias y los controles.
3. No encontramos relación entre índice Kidmed y HbA1c en la muestra de pacientes estudiada.

P1d2d3-084

PERCEPCIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

S. de la Torre Santos⁽¹⁾, L. Bertholt⁽²⁾, E. Maldonado Ruiz⁽¹⁾, S. Alberola López⁽³⁾, I. Pérez García⁽³⁾, M.C. González Torroglosa⁽¹⁾

⁽¹⁾ Complejo Asistencial de Palencia. Palencia, ⁽²⁾ C.S. Aguilar de Campoo. Palencia, ⁽³⁾ C.S. Jardillanos. Palencia

Introducción:

Este trabajo pretende conocer la calidad de vida percibida por los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 y sus padres y compararlos con un grupo de niños sanos.

Material y métodos:

El estudio incluyó 18 pacientes diabéticos tipo 1 de nuestro área sanitaria, con edades comprendidas entre 4-14 años (mediana 11,5). Se realizó un emparejamiento por edad, sexo y ámbito (rural/urbano) con un grupo control de niños sanos. Se utilizó el cuestionario KINDL-R, que dispone de diferentes versiones para cada grupo de edad: 4-7 años (Kiddy-Kindl), 8-12 años (Kid-Kindl), y 13-16 años

(Kiddo-Kindl). Además incluye dos versiones para los padres de 4-7 años y de 8-16 años. Contiene 24 preguntas distribuidas en 6 dimensiones: bienestar físico, bienestar emocional, autoestima, familia, amigos y colegio. Contiene un módulo adicional dirigido a niños con enfermedades crónicas. En el grupo de diabéticos se anotó el tiempo de evolución de la enfermedad y la cifra de hemoglobina glicosilada (HbA1C).

Resultados:

La distribución por sexos fue de 56% varones y 44% mujeres. El 72% de los niños reside en medio urbano. Al comparar las 6 dimensiones entre el grupo de casos frente a los controles tanto en los niños como en los padres, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas. La comparación en la percepción de los padres frente a sus hijos únicamente mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$) en la dimensión colegio. No se encontraron diferencias en el cuestionario de calidad de vida al comparar entre sexos y tiempo de evolución de la enfermedad. Al realizar las comparaciones en función de la cifra de HbA1C se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con mejor control metabólico en las siguientes dimensiones: Niños: calidad de vida total ($p=0,02$), colegio ($p=0,03$), enfermedad crónica ($p=0,03$). Padres: calidad de vida total ($p=0,04$).

Conclusiones:

- En contra de la impresión general sobre la diabetes como enfermedad crónica, la percepción de la calidad de vida de estos pacientes y sus padres no difiere respecto a la población general.
- El mejor control metabólico se asocia con una mejor percepción de la calidad de vida entre los niños diabéticos.

P1d2d3-085

COMPLICACIONES NEONATALES Y OBSTÉTRICAS EN LOS HIJOS DE MADRE DIABÉTICA. RELACIÓN CON EL TIPO DE DIABETES Y LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA

B. Bautista, P. González, P. Prieto Matos, C. Lamas, T. Carabajosa, J. Prieto Veiga

Hospital Universitario Salamanca

Introducción:

La diabetes mellitus (DM) gestacional es la complicación más frecuente de las gestantes. Se define como aquella DM que se identifica por primera vez durante la gestación. Su importancia radica en que cualquier tipo de DM aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas e incluso que la DM aumenta el riesgo de malformaciones.

Pacientes y métodos:

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional eligiendo al azar historias de hijos de madre diabética. Se recogen datos sobre la gestación, la antropometría neonatal, analítica neonatal y materna, el parto, y malformaciones del neonato. Se realiza análisis estadístico con el programa SPSS 17.

Resultados:

Se recogen 138 pacientes con una edad gestacional de $36,6 \pm 2,8$ semanas. El diagnóstico materno en el 75% es DM gestacional, el 18,8% DM tipo 1, el 4,3% DM tipo 2 y el 1,4% otro tipo. El 87,5% de las DM gestacionales se trataron con dieta. La Hb1Ac materna es $5,68 \pm 1,2\%$. Se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre la Hb1Ac de DM 1 con respecto al resto de diagnósticos ($p = 0,000$), no encontrándose diferencias entre el resto de grupos entre sí. El 57,1% de los partos son cesáreas y el 13% inducidos. El 93,4% de los neonatos ingresaron y la duración del ingreso fue de $10,82 \pm 12,4$ días. Tras el embarazo la DM desapareció en el 92,3% de las madres, el resto fueron diagnosticadas de DM tipo 2 (4,8%) y otro tipo de diabetes (2,9%). El 9,9% de los pacientes presentaron malformaciones, se observó que aquellos pacientes con malformaciones la HbA1c materna era mayor ($6,8 \pm 1,8\%$ vs $5,6 \pm 1,03\%$; $p=0,000$). Al comparar el diagnóstico de DM tipo 1 con respecto al resto se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el peso (total y en DS) del neonato ($p<0,01$), la longitud (total y del DS) del recién nacido ($p<0,01$), la glucemia capilar ($p<0,01$) y la presencia de malformaciones ($p<0,05$).

Conclusiones:

La DM materna se acompaña de un importante número de cesáreas. El mayor riesgo de macrosomía y malformaciones neonatales se encuentra en los hijos de madre con DM1 y en los que tienen mayores concentraciones de HbA1c.

P1d2d3-086

EL POLIMORFISMO COMÚN rs8111699 EN STK11 SE ASOCIA A FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EN MUJERES EMBARAZADAS Y A LA PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

P. Soriano Rodríguez⁽¹⁾, A. Megía Colet⁽¹⁾, M. Díaz Silva⁽²⁾, L. Ibáñez Toda⁽³⁾, J. Bassols Casadevall⁽⁴⁾, A. López Bermejo⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Hospital Joan XXIII. Tarragona, ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues Ll., ⁽³⁾ Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues Ll., ⁽⁴⁾ Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

Introducción y objetivos:

La ruta intracelular STK11-AMPK regula la sensibilidad a la insulina y media el efecto terapéutico de

los fármacos antidiabéticos. Nuestro objetivo fue analizar si un polimorfismo de base única (SNP) en el gen STK11 se asocia a parámetros de riesgo metabólico durante el embarazo y, por ende, puede condicionar la prevalencia de diabetes *mellitus* gestacional (DMG).

Diseño y población:

Se analizó el SNP rs8111699 (C528G) en *STK11* en un estudio transversal de 565 mujeres embarazadas (322 sin DMG y 243 con DMG), que fueron incluidas de forma consecutiva durante las visitas prenatales en los centros de atención primaria de la región de Girona (no DMG) y en el Hospital Juan XXIII de Tarragona (DMG). Se cuantificó la glucemia e insulinemia en ayunas en el segundo trimestre de la gestación. En mujeres con DMG se midió adicionalmente el péptido C basal. La discriminación alélica fue realizada utilizando la tecnología Taqman.

Resultados:

En mujeres sin DMG, el alelo mutado G del SNP rs8111699 se asoció con una disminución dosis-dependiente de la insulinemia (media ± SEM: 6.7 ± 0.7 vs. 5.6 ± 0.4 vs. 4.8 ± 0.5 mIU/L, respectivamente en sujetos CC, CG y GG p=0.006). En mujeres con DMG, el mismo alelo se asoció a un menor índice de masa corporal (IMC: 31.3 ± 1.2 vs. 29.4 ± 0.5 vs. 28.3 Kg/m² ± 0.5) y a menor concentración de péptido C basal (2.3 ± 0.1 vs. 1.9 ± 0.1 vs. 1.6 ± 0.1 ng/mL; respectivamente en sujetos CC, CG y GG; p=0.01 para ambos parámetros). Las diferencias encontradas para el péptido C fueron independientes de las encontradas para el IMC. Finalmente, las mujeres con DMG presentaron una menor frecuencia del alelo G en homocigosis (18.1% vs 25.5%; X²=0.03).

Conclusiones:

En mujeres embarazadas, el alelo G del SNP rs8111699 en *STK11* se asocia a un perfil metabólico más favorable y por ende podría proteger del desarrollo de DMG.

Metabolismo y nutrición

P1d2d3-087

¿GANAN PESO INAPROPIADAMENTE LOS NIÑOS NACIDOS PRETÉRMINO EN LA VIDA POSNATAL?

C. Luzuriaga Tomás, J.L. Guerra Díez. T. Galván Luzuriaga

Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario Valdecilla, Santander

Introducción:

Asistimos actualmente a una epidemia de sobre-

peso y obesidad con grandes costos. Hay poblaciones de riesgo, los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), si ganan peso rápidamente en los primeros años de vida hay riesgo de obesidad y síndrome metabólico de adultos. Se desconoce la importancia de la ganancia ponderal rápida en niños nacidos con peso bajo al nacer por prematuridad y su implicación en la obesidad posterior.

Objetivos:

Determinar la frecuencia de obesidad y/o sobre peso analizando el índice de masa corporal (IMC) de los nacidos con peso <1.500 gr., seguidos hasta los 5 años de vida posnatal.

Método:

Niños nacidos en nuestra comunidad desde 2001 a 2005, con peso <1.500gr. Tras clasificarlos por sexo, criterios de PEG (talla o peso al nacer inferior a -2 SDS por Delgado 1996), seguidos por un único observador hasta los 5 años. Se estudia el IMC por datos de población española (Orbegozo 2004, expresados en SDS) y llevados a criterios internacionales (índice de Cole).

Resultados:

De 124 pacientes, se controlan a los 5 años 75 (60,48%); 34 niñas y 41 niños. Con IMC entre 25-30, considerado sobrepeso 12, el 16% (6 niñas y 6 niños 17,6 y 14,63% respectivamente); con IMC superior a 30, considerado obesidad, 6 el 8% (4 niñas 11,76% y 2 niños 5,88%). Cumplen criterios de PEG 19(25,33%); pero solamente un niño PEG presenta sobrepeso. No recuperan talla a los 5 años 13 (17,33%) y de ellos sólo uno presenta sobrepeso (es niño y PEG). Existe correlación positiva significativa entre la ganancia ponderal hospitalaria los primeros 60 días de vida (47 pacientes) y el IMC a los 5 años; sin embargo este hecho no se cumple para la ganancia en peso durante el primer mes.

Conclusiones:

1. El riesgo de sobrepeso es ya considerable a los 5 primeros años e incluso lo es el de obesidad.
2. El mayor riesgo es sobre todo para las niñas.
3. Tras el análisis de correlaciones el riesgo vendría determinado sobre todo respecto a la ganancia peso en el 2º mes de su estancia hospitalaria.
4. El riesgo de obesidad es independiente de la no recuperación de la talla. También de la recuperación de los niños PEG y a la vez nacidos gran pretérmino.
5. El seguimiento de los parámetros metabólicos futuros en estos niños debe ser considerado.

P1d2d3-088

FACTORES PREDISPONENTES A LA OBESIDAD DE UNA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL. REMONTÉMONOS HASTA LA GESTACIÓN MATERNA
V. Roldán Cano⁽¹⁾, E. Romero Castillo⁽¹⁾, S. Villagrán Pérez⁽¹⁾, P. Ruiz Ocaña⁽¹⁾, J. L. Lechuga Campoy⁽¹⁾, A. Rodríguez Martín⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ⁽²⁾ Universidad de Cádiz. Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Departamento de Biomédicina, Biotecnología y Salud Pública

Introducción:

El estudio de la obesidad infanto-juvenil busca factores desencadenantes o que predispongan a la obesidad desde la gestación materna hasta el momento actual del sujeto. Conocer los antecedentes obstétricos, médicos y del crecimiento durante la primera infancia nos ayudan a interpretar el estado nutricional del niño/a.

Material y métodos:

Estudio epidemiológico transversal sobre muestra aleatoria representativa de la población infanto-juvenil de una ciudad de Andalucía con edades entre 3 a 16 años escolarizados durante 2005-2006. Total 14.332. Instrumentos: Hoja de recogida de datos con cuestionario a los padres y otra de datos del sujeto en estudio. Análisis de datos con paquete estadístico SPSS 15.0.

Objetivos:

Analizar la existencia de relaciones entre los antecedentes médico-obstétricos personales y los antecedentes médicos familiares con la situación de sobrepeso y obesidad actual.

Resultados:

Sobrepeso 16,8%, Obesidad 11,7%. Edad gestacional a término 88%. Normopeso 76,1%. Ganancia ponderal de 9 a 12 kgs 40%, excesiva 42% y baja 16%. En postérminos y elevada ganancia ponderal materna durante la gestación mayor frecuencia de macrosomía. La ganancia ponderal materna excesiva y la macrosomía presentan fuerte asociación con sobrecarga ponderal en la infancia y adolescencia, 2 y 3 veces mayor que en el normopeso. Mayor si sexo femenino. No encontramos asociación entre lactancia materna y estado nutricional actual. Mayor porcentaje de niños/as con sobrecarga ponderal cuando el padre tenía problemas de sobrepeso y obesidad (30%) 40% si la madre o ambos. Los padres de los niños tenían sobrepeso y/o obesidad entre un 50-70%. Con otras enfermedades relacionadas con la obesidad no encontramos asociación significativa.

Conclusiones:

El estudio de la obesidad infantil está tomando gran

relevancia, ya que la prevalencia está aumentando, teniendo repercusiones significativas en la salud del niño a corto y largo plazo. La sobrecarga ponderal en la población infanto-juvenil es un importante problema de salud en nuestra área, que necesita una enérgica intervención social, sanitaria y educativa. Si conocemos los mecanismos o factores predisponentes, podremos entenderla y actuar desde las más tempranas etapas de la vida.

P1d2d3-089

ANÁLISIS DE FACTORES PRENATALES Y PERINATALES ASOCIADOS A OBESIDAD INFANTIL. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

L. Losada Burbano, D. Yeste, D. Bareño, L. Velázquez, M. Gussinyé, A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción:

La obesidad es el resultado de una compleja interacción de factores ambientales, metabólicos, genéticos y perinatales.

Objetivo:

Determinar los factores prenatales y perinatales asociados a la obesidad en una población de niños obesos remitidos a nuestra Unidad de Obesidad Pediátrica con relación a una población infantil sana.

Pacientes y métodos:

Estudio prospectivo de cohortes. Se incluyeron todos los niños remitidos para estudio de obesidad (n:173) en el transcurso del año 2011 y una población control de niños sanos (n:148). Variables evaluadas:

• *Antropometría:*

Peso, talla, Índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, presión arterial.

• *Antecedentes familiares:*

Peso y talla de los padres, existencia de diabetes, hipertensión arterial y obesidad en familiares de 1º y 2º grado.

• *Antecedentes maternos:*

Edad de la madre en el momento del parto, diabetes gestacional, toxemia gravídica, consumo de tóxicos maternos (alcohol, tabaco), duración de la lactancia materna exclusiva.

• *Antropometría neonatal.*

Resultados:

En la tabla 1 se muestran la edad, la distribución por sexos e IMC del grupo de estudio y de la población control. En la tabla 2 los factores prenatales y perinatales evaluados para cada grupo.

Tabla I

		Sanos n= 148	Obesos n=173	p
Edad	Media	10,04 ±3,05	11,61 ±3,2	0,39
Distribución sexos	Niños	51,3%	54,3%	0,84
	Niñas	48,6%	45,6%	
IMC (DE)	Media	-0,01 ±0,88	3,57 ±1,42	0,00

Tabla II

	Sanos	Obesos	p
IMC Madre(kg/m ²)	25,2 ±5,70	29,71 ±6,02	0,04
IMC Padre(kg/m ²)	26,5 ±3,43	30,2 ±6,05	0,001
Edad Madre (años)	30,5 ±4,8	30,3 ±5,20	0,83
Peso al Nacer (g)	3187,1 ±587,14	3263,6 ±677,15	0,12
Longitud nacimiento (cm)	49,6 ±2,10	50,0 ±2,22	0,50
Lactancia (meses)	3,3 ±2,32	2,5 ±2,55	0,08
Diabetes mellitus familiar	25,9%	37,5%	0,85
Obesidad familiar	38,7%	81,8%	0,00
Obesidad materna	15,6%	26,4%	0,03
Obesidad paterna	8,1%	10,5%	0,04
Tóxicos maternos (tabaco y/o alcohol)	27,5%	38,9%	0,08
Diabetes gestacional	6,8%	23,6%	0,007
Hipertensión materna en la gestación	4,0%	9,8%	0,85

Conclusiones:

El IMC elevado de los padres y el antecedente de diabetes gestacional son factores que podrían contribuir al desarrollo de obesidad infantil. Estas poblaciones deberían estar sujetas a un especial control en el ritmo de ganancia ponderal durante la infancia.

P1d2d3-090**CORRELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA CIRCUNFERENCIA DE CINTURA CON LA MASA GRASA ABDOMINAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

R. Leis Trabazo ⁽¹⁾, R. Vázquez Cobela ⁽¹⁾, C. Aguilera García ⁽²⁾, M. Gil Campos ⁽³⁾, L. Castro Feijoo ⁽⁴⁾, R. Tojo Sierra ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Nutrición y Metabolismo Pediátrico. Dpto Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. ⁽²⁾ Dpto de bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición. Universidad de Granada. Granada. ⁽³⁾ Unidad de Investigación Pediátrica y Metabolismo. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

Introducción:

Estudios recientes ponen de manifiesto la relación entre la grasa abdominal y el riesgo cardiovascular y metabólico ya desde la infancia y adolescencia.

Objetivos:

Conocer la correlación entre medidas indirectas de grasa corporal Índice de Masa Corporal (IMC) y Circunferencia de Cintura (CC) y la medida directa de masa grasa abdominal con densitometría corporal de doble fotón (DEXA).

Material y método:

En 596 niños y adolescentes (281 niños y 315 niñas), con un rango de edad de 2 a 19 años (295 prepúberes y 301 púberes), se realizan medidas antropométricas de peso y talla, para calcular en IMC y de CC y en 196 se mide la masa grasa abdominal por DEXA con LUNARenCORER . Se estratifica la muestra según grado de adiposidad, aplicando los percentiles de OMS para IMC, según estadio puberal y sexo.

Resultados:

El 17.8% presentan un IMC normal, el 12,5% sobrepeso y el 69.6% obesidad. La CC es significativamente mayor ($p<0.000$) en los obesos, que en los otros dos grupos ($64,4\pm10,1$ vs $73,7\pm10,9$ vs $86,1\pm14$ cm). Y la masa grasa abdominal es también significativamente superior ($p<0.009$) en los obesos ($1615,4\pm1084,1$ vs $1031,2\pm509,4$ vs $973,3\pm571,8$ gr). Se observa en la muestra total una correlación positiva y significativa tanto entre el IMC como entre la CC y la masa grasa abdominal ($\text{Rho } 0,522, p<0,000$ y $\text{Rho } 0,504, p<0,000$). Al estratificar la muestra por grado de adiposidad (IMC), sólo se observa esta correlación en los obesos (IMC: $\text{Rho } 0,502, p<0,000$; CC: $0,503, p<0,000$). Ambas correlaciones siguen siendo significativas al estratificar la muestra por estadio puberal, pero más elevada en púberes (IMC: Prepubér Rho 0.332, púber Rho 0.491; CC: Prepubér Rho 0.302, Púber Rho 0.524).

Conclusiones:

El IMC y la CC son dos parámetros antropométricos indirectos indicadores de adiposidad abdominal y por tanto de riesgo cardiovascular y metabólico en los niños y adolescentes obesos, con correlación más fuerte en los púberes.

P1d2d3-091**CAMBIOS A CORTO Y MEDIO PLAZO EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE NIÑOS CON SOBREPESO U OBESIDAD TRAS UN PROGRAMA DE TRATAMIENTO GRUPAL**

I. Díez López ⁽¹⁾, V. M. Rodríguez Rivera ⁽²⁾, A. Perales Antón ⁽²⁾, G. Aizpuru Amunarriz ⁽²⁾, M. G. Martínez Castaño ⁽²⁾, I. Lorente Blázquez ⁽¹⁾, A. Sarasua Miranda ⁽¹⁾, M. P. Portillo Baquedano ⁽²⁾, M. T. Macarulla Arenaza ⁽²⁾

⁽¹⁾ Sección Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Álava. ⁽²⁾ Grupo Nutrición y Obesidad, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco. Vitoria.

Introducción:

La obesidad infantil es un problema creciente especialmente en España, país de la Unión Europea en el que mayor prevalencia presenta. Por tanto, es

necesario implementar programas efectivos tanto preventivos como de tratamiento.

Objetivo:

Evaluuar la efectividad a corto y medio plazo, en términos de composición corporal, de un programa educativo integral y grupal con implicación de los padres.

Metodología:

Se reclutaron 40 pacientes (25 niñas y 15 niños) entre 8 y 13 años con sobrepeso u obesidad. Ellos y sus padres se integraron en el programa de re-educación conductual "Niñ@s en movimiento" del Hospital Vall d'Hebron. Antes de iniciar al programa, a su término y 6 meses más tarde, se determinaron el peso, la talla, los perímetros de cintura y cadera y la composición corporal mediante impedanciometría multicanal, y se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC = Peso/Talla²), el Índice de Grasa Corporal (IGC = Grasa/Talla²), el Índice de Masa Magra Corporal (IMMC = Masa Magra/Talla²) y el Índice Cintura/Cadera (ICC). Los datos se analizaron con el test para muestras pareadas Student t, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados:

Al término del programa, y con sólo un abandono, el 87% de los pacientes había reducido su IMC, el 79% su IGC y el 82% su ICC, y el 26% había aumentado su IMMC. Seis meses más tarde, el 74% seguía manteniendo un IMC más bajo, el 77% un IGC inferior y el 74% un ICC menor, y el 41% había aumentado su IMMC. Con respecto a diferencias entre sexos, las niñas presentaron mejores resultados de IMC y de IGC que los niños, pero éstos mejores de ICC y de IMMC. Los valores medios de la totalidad de los pacientes se resumen en la tabla:

	Talla (cm)		Peso (kg)		Grasa (%)		Masa magra (%)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Al inicio	148	148	57,3	58,7	33,5	37,8	66,5	62,2
Al término	151*	150*	57,7	58,8	31,9*	36,6*	68,1*	63,4*
A los 6 meses	152*	152*	60,4*	60,4*	31,8*	34,7*	68,2*	65,3*

*Valores significativamente distintos con respecto al inicio ($P<0.05$).

Conclusión:

El programa es efectivo tanto a corto como a medio plazo. Aunque a medio plazo el incremento de peso parezca señalar una pérdida de efectividad, debe tenerse en consideración que la mayor parte de éste se debió a un aumento de la masa magra y no de la grasa.

P1d2d3-092

PERCEPCIÓN DE LA IMAGEN CORPORAL EN OBESIDAD. CONTINUAMOS SIN CONCIENCIA DE ENFERMEDAD

E. Romero Castillo, V. Roldán Cano, S. Villagrán Pérez, J. L. Lechuga Campoy, A. Lechuga Sancho, A. Rodríguez Martín

Hospital Puerta del Mar. Cádiz

Introducción:

Es de suma importancia conocer la imagen corporal que tienen los padres y el niño de sí mismos, al igual que saber si los padres reconocen la obesidad de sus hijos/as. Ya que el tener una imagen real del estado físico y psíquico de ellos como padres que son, y de sus hijos a los que educan, facilitaría el acceso a una asistencia médica, psicológica y nutricionista en el caso de obesidad y sobrepeso.

Material y métodos:

Estudio epidemiológico transversal sobre una muestra aleatoria representativa de la población infanto-juvenil de la ciudad de Cádiz con edades entre 3 a 16 años escolarizados durante 2005-2006. Total 14.332. Instrumentos: Hoja de recogida de datos con cuestionario a los padres y otra hoja de recogida de datos del sujeto en estudio. Análisis de datos con paquete estadístico SPSS 15.0. Objetivos: Analizar si existe conciencia de enfermedad y los problemas de salud que esto conlleva, de nuestra población.

Resultados:

Observamos que el 61,9% de los niños/as con sobrecarga ponderal no reconoce en la encuesta tener problemas de obesidad, porcentaje es mayor en el sexo femenino (71%) varones (49%). En el padre y madre apreciamos la misma tendencia, un 80% con problemas de sobrecarga ponderal no reconoce tener sobrepeso ni obesidad. En cuanto a la percepción de obesidad que tienen el padre y la madre de sus hijos/as, observamos que del 60-70% no perciben los problemas de sobrepeso y obesidad reales que éstos presentan. Un 58% cuando ambos padres tienen sobrecarga ponderal. Detectamos un mecanismo psicológico defensivo, que hace que culpen a los prejuicios y a las predisposiciones, en lugar de reconocerlo como un problema y autoinculparse.

Conclusiones:

Los niños/as de Cádiz al igual que sus padres, en su mayoría no poseen una percepción real de su imagen corporal no reconociendo su problema de sobrepeso-obesidad en un 70%, siendo necesario reforzar una intervención educativa-psicológica en padres e hijos/as que los haga conscientes de su realidad y posibles implicaciones, haciéndolos partícipes de su enfermedad. Sin conciencia de verdadero problema de salud es muy difícil combatir esta epidemia del siglo XXI.

P1d2d3-093

CONCORDANCIA DE PERCEPCIÓN ENTRE PADRES E HIJOS DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE NIÑOS CON SOBREPESO-OBESIDAD

C. Azcona San Julián, A. Herranz Barbero, M^a Reyes López de Mesa

Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción:

En pediatría, es habitual preguntar a los padres de los pacientes la información del estado de salud. La información objetiva la aportan verídicamente, pero no tenemos certeza de que conozcan la percepción y repercusión subjetiva de la enfermedad en sus hijos. El sobrepeso-obesidad puede conllevar repercusiones psicosociales que deterioran la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Objetivo:

Evaluar la concordancia de percepción entre padres e hijos de la CVRS de pacientes de 7-11 años.

Material y métodos:

Estudio transversal de niños normoponderales (N) y con sobrepeso-obesidad (SO). La percepción de CVRS de los niños se evalúa mediante el cuestionario *Child Health and Illness Profile-Child Edition*, y la percepción de los padres sobre la CVRS de sus hijos, mediante el cuestionario *Child Health and Illness Profile-Parent Report Form*. Ambos agrupan la información en 5 dimensiones y han sido validados para la población española.

Resultados:

No existen diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas de ambos grupos. Tamaño muestral: 152 niños, 55,3% normoponderales. Se evalúa la concordancia de percepción entre padres e hijos mediante el Coeficiente de Correlación Interclase (ICC), su intervalo de confianza al 95% y gráficos de dispersión. Los ICC obtenidos son <0,6 (concordancia media-baja) en la mayoría de las dimensiones, tanto en la muestra general como en función del estado ponderal. En Bienestar, los ICC son superiores, siendo 0,73 en el grupo SO, aún así, la concordancia es moderada.

Muestra general	Normopeso	Sobrepeso-Obesidad			
ICC	IC 95% del ICC	ICC	IC 95% del ICC	ICC	IC 95% del ICC
Satisfacción 0,464 (0,263 a 0,611)	0,523 (0,263 a 0,69)	0,352 (-0,048 a 0,6)			
Bienestar 0,698 (0,584 a 0,781)	0,628 (0,427 a 0,758)	0,733 (0,568 a 0,835)			
Resistencia 0,465 (0,263 a 0,611)	0,399 (0,074 a 0,61)	0,546 (0,266 a 0,72)			
Riesgos 0,474 (0,276 a 0,618)	0,498 (0,228 a 0,674)	0,439 (0,093 a 0,654)			
Funciones 0,588 (0,433 a 0,701)	0,563 (0,33 a 0,718)	0,598 (0,349 a 0,752)			

Conclusión:

Según nuestros resultados, los padres no tienen percepción adecuada de la CVRS de sus hijos. Consideramos importante obtener directamente del paciente la percepción subjetiva de la enfermedad, para poder tratarle íntegramente.

P1d2d3-094

REPERCUSIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE LOS ADOLESCENTES

C. Azcona San Julián, A. Herranz Barbero, M^a Reyes López de Mesa

Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción:

El sobrepeso y la obesidad son una epidemia global emergente y un grave problema de salud pública, también en la edad pediátrica. Presentan numerosas complicaciones clínicas y metabólicas. Así mismo, asocian repercusiones psicosociales como depresión, baja autoestima o discriminación social. A su vez, se ha observado que estados anímicos afectados negativamente se asocian a peor control de las pautas de alimentación y menor cumplimiento del ejercicio físico programado, por tanto, mayor índice de fracaso en el objetivo del control de peso.

Objetivo:

Evaluar la influencia del sobrepeso y la obesidad en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de adolescentes de 12 a 16 años.

Material y métodos:

Estudio transversal de 54 adolescentes normoponderales (N) y 35 con sobrepeso-obesidad (S-O). Se evalúa la CVRS mediante el cuestionario *Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition*, consta de 182 preguntas que constituyen 20 dimensiones y éstas, a su vez, 6 dimensiones. El cuestionario está validado para la población española.

Resultados:

El 39,3% de la muestra presenta sobrepeso-obesidad. No existen diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas de ambos grupos. Grupo N: 55,6% mujeres, edad media 14,2 años, mediana de SDS de IMC -0,36 (amplitud intercuartil: -0,78 a 0,33). Grupo S-O: 40% mujeres, edad media 13,6 años, mediana de SDS de IMC 2,07 (amplitud intercuartil: 1,78 a 3,25). El análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple ajustado por edad, sexo, nivel socioeconómico y estado ponderal refleja que los pacientes S-O presentan peor CVRS, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Los aspectos más afectados son: resistencia, actividad física, participación familiar y repercusión de sus iguales. Además, las chicas presentan menor autoestima y menor satisfacción y puntuaciones inferiores en resistencia y actividad física. Se observa que a medida que aumenta la edad presentan menor salud y seguridad en el hogar, mayor riesgo individual y mayor influencia de sus iguales.

Conclusión:

El sobrepeso y la obesidad repercuten negativamente en la CVRS de los adolescentes. Las consecuencias psicosociales que les puede acarrear ésta enfermedad no son desdenables. Consideramos importante evaluar los aspectos psicosociales desde la perspectiva del propio paciente, para poder ofrecerles, así, una atención completa y personalizada.

- La masa grasa basal se relaciona con el IMC (DE), perímetro abdominal (p<0.001), insulina (p=0.008) I índice HOMA p=0.018). Al año con el IMC (<0.001) y perímetro abdominal (p=0.020).

- La masa magra basal se relaciona con TAS, TAD, perímetro abdominal, insulina (p<0.001) e índice HOMA p=0.015). A los 12 meses se relaciona con TAS, insulina, perímetro abdominal e índice HOMA (p<0.001).

P1d2d3-095

EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS OBESOS Y SU RELACIÓN CON LA TERAPIA. PAPEL DE LA BIOIMPEDANCIA.

B. García Cuartero, A. González Vergaz, M. Fernández Rodríguez, C. Burgos González, I. Aguado Lobo

Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid

Introducción:

El incremento de la obesidad exige analizar nuestra población, para tomar medidas preventivas y terapéuticas específicas.

Objetivos:

Comparar hábitos de alimentación y actividad de pacientes obesos con niños con normopeso y su evolución tras intervención. Analizar el papel de la bioimpedancia como técnica de apoyo.

Métodología:

108 pacientes: IMC 27,8 % (4,4 DE), 44,4% varones. Edad 10 (3,1 -17 años.) 56,1% prepuberales. 108 controles de características semejantes. Analizamos: IMC, perímetro abdominal, tensión arterial, acantosis, Bioquímica: insulina, HOMA, triglicéridos ALT. Cuestionario de ejercicio y encuesta de alimentación. Bioimpedancia: Tanita TBF300. Análisis estadístico: SPSS 13.0. Nivel de significación 5%

Resultados:

Tabla1: Actitud ante la comida y el ejercicio

Basal	Obesos	Controles	p
IMC en (%)	27,7	18,8	<0,001
Come con ansiedad (%)	41,2	8,3	<0,001
Pica entre horas (%)	63,7	32,1	<0,001
Come deprisa(%)	67,6	30,3	<0,001
Come a escondidas (%)	33,3	3,7	<0,001
Come grandes cantidades (%)	42,2	21,3	<0,001
Se quedó con hambre (%)	33,3	10,3	<0,001
Calidad dieta mediterránea (ENKID)	7,4	7,6	=0,5
Realiza ejercicio (%)	78	85,3	=0,057
Actividades sedentarias (h)	3,3	2,2	<0,001

Tabla 2. Evolución de IMC y composición corporal de los pacientes

	Basal	12 meses	p
IMC (DE)	4,4	3,6	<0,001
Masa Grasa (%)	37,8	35,7	=0,002
Masa Magra (kg)	35,9	42,1	<0,001
Aqua Total (kg)	26,5	30,8	<0,001

Conclusiones:

1. El sedentarismo condiciona la obesidad en el tiempo 2. La disminución del IMC se correlaciona con una disminución de la grasa total y un incremento de la masa magra y del agua total. 3. La bioimpedancia es una técnica sencilla, rápida, barata y útil en la valoración del paciente obeso en la práctica clínica diaria

P1d2d3-096

VALORACIÓN DE OBESIDAD EN NIÑOS, DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

L. Reguera Santos ⁽¹⁾, A. Díaz Moro ⁽¹⁾, C. Iglesias Blázquez ⁽¹⁾, C. Rodríguez Fernandez ⁽¹⁾, D. I. Mata Zubillaga ⁽¹⁾, J. A. de Paz ⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE); ⁽²⁾Instituto de Biomedicina (IBIOMED) Universidad de León

Introducción:

En la clínica, para definir obesidad, se utiliza universalmente el IMC. En pediatría existe controversia relativa a las referencias poblacionales utilizadas y sobre el valor del IMC en la monitorización de la composición corporal.

Material y métodos:

Estudio descriptivo y prospectivo. Se analizan niños < de 14 años, de la consulta de endocrinología, con obesidad (IMC >2 DS para su edad y sexo [1]). Además se calculan la Desviación Estándar (DS) de su IMC con arreglo a curvas de 2004 [2], y de 2010 [3]. Se les realiza DXA tanto en la primera consulta como 6 meses después de pedirles que realicen control dietético y actividad física. Análisis de datos mediante la t de Student para datos relacionados para la comparación pre / post intervención; y para el estudio de las correlaciones la prueba de Pearson.

Resultados:

22 niños (9 mujeres y 13 varones) con una edad media de 9,83±2,98 años. El IMC inicial fue de: 3,22±0,84 DS [1]; 3,58±0,85 DS [2]; y 2,83±0,71 DS [3], siendo considerados no obesos 2 niños con las curvas de 2010 [3]. En 3 de los niños la relación masa magra (m.m)/masa grasa (m.g) fue > de

2:1. El coeficiente de correlación de Pearson inicial entre la DS -con las curvas de 2004 [2], el total de m.g, el índice de m.g ($m.g/m^2$) y el cociente m.m /m.g fue de +0,66, +0,67 y -0,47 respectivamente ($p<0.05$). La correlación de estas variables con la DS estimada con las referencias de 1988 [1] y 2010 [3] no fue significativa. En el segundo control el IMC fue de: $2,79\pm0,83$ DS [1]; $3,11\pm1,04$ DS [2]; $2,3\pm0,8$ DS [3]. El 59% de los pacientes perdieron grasa total, la pérdida de grasa fue de $1,5\pm3,5\%$ y la ganancia de magro $0,5\pm4,5\%$. No se encontró correlación entre la diferencia entre la variación de las DS de IMC entre la primera y segunda evaluación, para ninguna de las referencias, y las variaciones de la m.g, del índice de m.m ni del %mg entre la primera y la segunda evaluación. Llamar la atención que uno de los paciente, según las referencias utilizadas estaría diagnosticado de obesidad y con los resultados del DXA no.

Conclusiones:

- Para diagnosticar obesidad las DS del IMC obtenidas con las curvas de Orbegozo (2004) tienen buena correlación con la grasa corporal y el índice graso.
 - Para el control de la obesidad las DS del IMC, calculadas con las referencias empleadas, no tiene buena correlación con los cambios en la composición corporal a lo largo del tiempo en los niños obesos.
1. Curvas y tablas de crecimiento Estudio semilongitudinal del Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbegozo, publicadas en 1988.
 2. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios longitudinal y transversal) del Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbegozo, publicadas en 2004.
 3. Estudio transversal español de crecimiento, Carrascosa *et al.* publicado en 2010.

P1d2d3-097

NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO SE CORRELACIONAN CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES.

R. Cañete Estrada⁽¹⁾, M. Valle Jiménez⁽¹⁾, R. Martos Estepa⁽²⁾, R. Valle Martos⁽³⁾, M^a D. Cañete Vázquez⁽⁴⁾, E.L van Donkelaar⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Laboratorio Clínico, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba; ⁽²⁾ Centro de Salud Pozoblanco, Córdoba; ⁽³⁾ Facultad de Medicina, Córdoba; ⁽⁴⁾ Grupo PAIDI TSH-329, Universidad de Córdoba. (IMIBIC); ⁽⁵⁾ Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Maastricht, Netherlands

Introducción:

Niveles elevados de ácido úrico (AU) están presentes en pacientes con síndrome metabólico (SM), junto a disfunción endotelial e inflamación. En sujetos adultos, se ha descrito asociación significativa entre niveles de AU y varios marcadores de inflamación, tales como la proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6). El AU puede estimular el desarrollo de disfunción endotelial e inflamación, proceso claramente implicado en la patogénesis de aterosclerosis. El AU se describe como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La asociación entre el aumento de ácido úrico e inflamación se puede iniciar, en el niño obeso, a edades muy tempranas. Los estudios que analizan esta posible asociación son escasos en niños, y menos aún a edades prepúberales.

Objetivos:

Se pretende valorar las posibles diferencias en los niveles de AU y marcadores de inflamación entre niños obesos y no obesos prepúberes, y determinar si existe una relación entre los valores de ácido úrico y marcadores de inflamación.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio transversal en niños obesos prepúberes (6-9 años). Se incluyeron 43 niños obesos e igual número de niños no obesos, pareados por edad y sexo. A todos ellos se les determinaron: parámetros antropométricos, niveles séricos de AU, PCR e IL-6.

Resultados:

La media de edad para el grupo de niños obesos fue de $8,03 \pm 0,17$ años y $7,91 \pm 0,15$ para el grupo control. Para el grupo de obesos, el índice de masa corporal (kg/m^2) fue $23,68 \pm 0,34$ y $16,83 \pm 0,21$ para los niños no obesos. La concentración de AU ($p= 0.006$) y de PCR ($p<0.001$) fueron significativamente mayores en niños obesos. En el grupo de obesos, los niveles de AU mostraron una correlación positiva con el IMC ($r= 0,393$; $p<0,01$), la PCR ($r=0,338$; $p< 0,05$) y la IL-6 ($0,361$; $p< 0,05$). Corregido para la edad y el sexo, los niveles de UA son factor de predicción independiente para la concentración de PCR e IL-6.

Conclusiones:

Niveles de AU y marcadores de inflamación están elevados en los niños obesos prepúberes. Existe asociación entre AU y variables de inflamación.

P1d2d3-098

DENSIDAD MINERAL ÓSEA, INSULINO RESISTENCIA Y OBESIDAD INFANTO JUVENIL.

N. Cabrinety Pérez, J. A. Maksoud

Capio Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona

La obesidad infantil. Problema social en alza, alcanza dimensiones de epidemia. Asociándose a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes.

Objetivo:

Evaluando la asociación de insulinoresistencia hiperlipidemia e hipertensión e influencia sobre valores de densidad mineral ósea (DMO).

Material y métodos:

Estudiamos 438 niños. Entre 10 y 16 años (14,2 ±1,8). Tanner 1-5 distribuidos en 2 grupos: 1º grupo niños obesos 217 (111 m y 106 h), se consideró obesidad IMC > P90. 2º grupo control 229 (127 M y 102 H). IMC DE +/- 20. Se valoró HOMA (homeostasis model assessment) considerándose resistencia insulinica el HOMA > 3,8, acantosis *nigricans* (AN), insulinemia basal e índice de insulina / glucosa, presión sanguínea, IMC (kg/m²) pliegue cutáneo, C-LDL, C-HDL, CT, test de sobrecarga oral de glucosa. La DMO en columna lumbar (L₂- L₄) por dextro (HOMOLOGICN QDR-100). Para el estudio estadístico se utilizó: spss (spss inc) chicago iii. La significación estadística entre los grupos por la t de student, los valores no paramétricos el test de wilcoxon y el coeficiente de correlación entre variables el spearman rank test.

Resultados:

De los obesos que presentaba hiperinsulinismo, un 38,2 % presentó acantosis *nigricans* 116 (68 m y 48 h) predominio en el sexo femenino no siendo un buen marcador (niños sin AN presentan insulin resistencia). DMO 1º grupo (obesos) 0,782 +/-0,19 g/cm² 2º grupo 0,793+/- 0,21 g/cm² no siendo estadísticamente significativo. Los niños y niñas obesas producen significativamente más insulina ($p<0,001$) encontramos 7 casos de intolerancia a la glucosa como respuesta al test de sobrecarga. El índice glucemia/ insulina es directamente proporcional al valor del homa y con diferencias muy significativas entre obesos y controles ($p<0,001$). La insulino resistencia fue significativamente relacionada al aumento de triglicéridos y ta d/s y disminución C-HDL ($P<0,001$) NO C-LDL.

Conclusiones:

El síndrome de insulino resistencia está asociado a la obesidad infantil siendo un factor de riesgo futuro. La acantosis *nigricans* no es un marcador de insulin resistencia. La obesidad infantil no influye en la DMO ni modifica la masa ósea.

P1d2d3-099

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO SEGÚN EL GRADO DE ADIPOSIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

R. Leis Trabazo ⁽¹⁾, M. Liñares Paz ⁽²⁾, A. Vázquez Marín ⁽²⁾, R. Vázquez Cobela ⁽¹⁾, M. Pombo Arias ⁽³⁾, R. Tojo Sierra ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Nutrición y Metabolismo Pediátrico. Dpto Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. ⁽²⁾ Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

Antecedentes:

El aumento de la prevalencia de la obesidad en niños se ha visto acompañada por un aumento de alteraciones metabólicas asociadas, siendo una de ellas la acumulación de grasa en el citoplasma de las células hepáticas, denominada hígado graso no alcohólico (HGNA) cuyo diagnóstico se realiza mediante biopsia y/o ecografía.

Objetivo:

Estudiar la presencia de HGNA según el grado de adiposidad en niños y adolescentes, que acuden a la consulta de Nutrición Pediátrica para estudio de sobrepeso y/u obesidad.

Material y método:

328 niños y adolescentes (153 varones y 175 mujeres), de edades comprendidas entre los 2-18 años (160 prepúberes y 140 púberes). El grado de adiposidad se establece en función del índice de masa corporal (IMC), estratificándose la muestra según los percentiles de la OMS. Presentan un IMC normal el 16,8% (n=55) de los niños y adolescentes, sobre peso el 11% (n=36), obesidad, el 23,5% (n=77) y obesidad mórbida el 48,8% (n=160). Se realiza el diagnóstico de HGNA mediante ecografía hepática.

Resultados:

El 79% (n=259) de la muestra presenta una ecografía normal y el 21% (n=68) HGNA. De los que presentan HGNA, el 94,1% (n=64) presentan HGNA grado I, el 4,4% (n=3) HGNA grado II y el 2,9% (n=2) HGNA grado III. Según el grado de adiposidad, se observa que el 9,1% de los niños y adolescentes con un IMC dentro de la normalidad presentan HGNA, el 8,3% de los que tienen sobre peso, el 18,2% de los que presentan obesidad y el 29,4% de los niños con obesidad mórbida. De los niños que presentan HGNA, el 7,2% tienen un IMC normal, el 4,3% sobre peso y 88,4% obesidad. Todos los niños con HGNA grado II y III presentan obesidad. Existe una relación estadísticamente significativa ($p<0,002$) entre el grado de obesidad mediante IMC y el HGNA. Presentándose una prevalencia de HGNA del 25,7% (n=61) en la muestra de niños obesos. No se observan diferencias significativas al estratificar la muestra por estadio puberal ni por sexo.

Conclusiones:

Uno de cada cuatro niños con obesidad presenta HGNA. El IMC elevado es un buen indicador de riesgo de esta patología, independientemente del estadio puberal y del sexo.

P1d2d3-100

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN LA INFANCIA Y LEPTINA PLASMÁTICA

M.D. Martínez Jiménez⁽¹⁾, M. Gil-Campos⁽²⁾, A. Gil Hernández⁽³⁾, C. Aguilera García⁽³⁾, R. Cañete Estrada⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital General de Ciudad Real; ⁽²⁾ Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, IMBIC; ⁽³⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de Granada

Introducción:

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) infantil es la entidad hepática más prevalente en los países desarrollados, afectando fundamentalmente a pacientes obesos. Su incidencia está aumentando en las últimas décadas de forma paralela a la obesidad. Además de ésta, se consideran factores de riesgo de la NAFLD la resistencia a la insulina (RI) e hiperlipemia, siendo controvertido el papel de la leptina. El objetivo del estudio es valorar los factores de riesgo de la NAFLD descritos y su posible asociación con la leptina durante la edad pediátrica.

Material y métodos:

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo en una muestra de 382 niños prepúberes (167 obesos (OB), 72 sobre pesos (SP) y 143 controles (C)). Se evaluó el grado de RI (mediante el índice HOMA) así como los valores plasmáticos de colesterol y sus fracciones (HDL y LDL), triglicéridos (Tg), alaninotransaminasa (ALT) y leptina. A una submuestra de 60 pacientes (48 OB y 22 C) se les realizó una ecografía hepática buscando signos de NAFLD. Posteriormente, se llevaron a cabo correlaciones estadísticas entre la ALT y el resto de parámetros analizados.

Resultados:

Los niños OB presentaron mayores niveles de RI, Tg, ALT y leptina, y menores de colesterol y HDL, que el resto de grupos. La NAFLD infantil, representada por la ALT, se correlacionó con índice de masa corporal (IMC) ($r: 0,40$), índice HOMA ($r: 0,27$) y leptina ($r: 0,23$) de forma independiente a la obesidad ($p < 0,001$), no así con los Tg. La ecografía hepática fue patológica en un porcentaje similar en ambos grupos (OB 19,3% vs C 18,9%) y con valores medios de ALT normales.

Conclusiones:

La obesidad y la RI pueden ser consideradas facto-

res de riesgo de la NAFLD en la etapa prepupal. La leptina plasmática se correlaciona con la ALT, dato que podría apoyar la contribución de esta adiponectina en el desarrollo y progresión de la NAFLD.

P1D2D3-101

VARIABILIDAD EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI COMO MARCADOR DE LAS DIFERENTES FASES NUTRICIONALES

A.Turon Viñas, N. Sanz Marcos, L. Ibáñez Toda

Hospital St Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Introducción:

El síndrome de Prader-Willi (SPW), la causa más frecuente de obesidad genética, presenta una serie de fases nutricionales. Desde la hipotonía inicial con dificultad para la alimentación hasta una hiperfagia sin saciedad en la edad adulta, los pacientes afectados presentan un índice de masa corporal (IMC kg/m²) variable en los primeros años de vida.

Objetivo:

Evaluuar si el cambio en el IMC entre el primer y segundo año es significativamente superior al observado entre los dos y los tres años para determinar si este período temprano de la vida es el idóneo para iniciar la intervención nutricional.

Material y métodos:

Estudio descriptivo observacional en pacientes mayores de 3 años con diagnóstico genético de SPW en nuestro centro entre 2001-2008. Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS20.

Resultados:

De los 11 pacientes diagnosticados, n=4 niños (36,4%) y n=7 niñas (63,6%); edad al diagnóstico entre 1 mes y 6,5 años], se recogieron datos auxológicos en n=10. Dos niñas se excluyeron por iniciar tratamiento con hormona de crecimiento antes de los 3 años. La mediana de la diferencia de los valores estandarizados de IMC para la edad y sexo entre el primer y el segundo año de vida fue de 1,22 y entre el segundo y el tercero fue de 0,6. La diferencia entre ambas medianas no fue significativa ($p=0,3$), indicando ausencia de variabilidad en la diferencia entre los valores estandarizados de IMC entre los dos períodos estudiados.

Conclusión:

En nuestra serie, no se demostró un incremento significativo en el IMC entre el primer y segundo año de vida respecto al periodo entre el segundo y el tercero, por lo que podemos concluir que en pacientes con SPW no se identifica un cambio de fase nutricional con aumento de peso y apetito antes de

los 3 años. La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño muestral y la recogida retrospectiva de datos.

P1D2D3-102

LA IGG SÉRICA SE ASOCIA A UN PERFIL METABÓLICO DESFAVORABLE EN NIÑOS SANOS PREPUBERALES

J. Bassols Casadevall⁽¹⁾, A. Prats Puig⁽¹⁾, G. Carreras Badosa⁽¹⁾, M. Montesinos Costa⁽¹⁾, L. Ibáñez Toda⁽²⁾, A. López Bermejo⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital de Girona Dr. Josep Trueta, Girona; ⁽²⁾ Hospital St. Joan de Déu, Esplugues de Llobregat

Introducción:

La activación crónica de monocitos-macrófagos es una característica clave del síndrome de resistencia a la insulina. Estudios recientes en animales de experimentación indican que los linfocitos B contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina mediante la producción de anticuerpos IgG patogénicos.

Objetivos:

Nuestro objetivo fue estudiar si la IgG circulante (que integra los posibles anticuerpos patogénicos producidos por linfocitos B) se asocia a parámetros de riesgo metabólico en niños sanos prepuberales.

Diseño y población:

Se realizó un estudio transversal en 177 niños caucásicos sanos prepuberales (93 niñas y 84 niños; edad 7.2 ± 0.1 años). Se midieron la concentración de IgG, la glucemia en insulinemia en ayunas (para derivar el índice HOMA-IR de resistencia a la insulina) y los lípidos séricos basales. Los niveles de IgG se cuantificaron mediante nefelometría.

Resultados:

Concentraciones mayores de IgG se asociaron con un fenotipo metabólico menos favorable, que consistió en mayor insulina sérica basal (y por ende, mayor HOMA-IR), mayor concentración de triglicéridos (TG), y menor concentración de HDL-colesterol, y consecuentemente con una ratio TG/HDL menos favorable (todos $p < 0.05$ a $p < 0.0001$). Estas asociaciones se mantuvieron significativas al ajustar por posibles variables de confusión tales como sexo, edad e índice de masa corporal. La concentración sérica de IgG explicó el 4,3% de la varianza del HOMA-IR ($b = 0.202$, $p = 0.002$) y el 7,6% de la varianza de la ratio TG/HDL ($b = 0.270$, $p < 0.001$).

Conclusiones:

La IgG sérica se asocia a un perfil metabólico desfavorable en niños sanos prepuberales. Estos resultados sugieren un papel adicional de la inmunidad humoral en la regulación del metabolismo energético en pediatría.

P1d2d3-103

REGISTRO DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA 24 HORAS) Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

G. Herranz Gastesi⁽¹⁾, E. González Gil⁽²⁾, M.P. Samper Villagrassa⁽³⁾, P. González García⁽¹⁾, V. Rosel Moyano⁽¹⁾, J.M. Garagorri Otero⁽¹⁾, M.G. Bueno Lozano⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ⁽²⁾ Grupo GENUD de investigación de la Universidad de Zaragoza; ⁽³⁾ Universidad de Zaragoza.

Introducción:

Estudios recientes sugieren que las alteraciones en la presión arterial y el estado proinflamatorio pueden estar relacionados con predisposición a enfermedad cardiovascular en el adulto. Sin embargo, no existen referencias suficientes en relación a lo que sucede en el niño y adolescente obeso.

Objetivo:

Evaluando la presencia de alteraciones en el registro de tensión arterial (TA) de 24 horas (MAPA) en un grupo de niños y adolescentes obesos y comprobar si dichas alteraciones tienen relación con alguno de los marcadores de inflamación más relevantes.

Material y métodos:

Estudio preliminar en una población de 29 pacientes, 16 varones y 13 mujeres de entre 6 y 15 años de edad (11.4 ± 2.3 años). Todos ellos diagnosticados de obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ para edad y sexo según IOTF, 2000). Se les monitoriza tensión arterial durante 24 horas (MAPA, Diasys Integra®). El fenotipo de TA se define por los criterios de Task Force de 2004 y se considera el descenso nocturno de presión arterial fisiológico cuando es $\geq 10\%$. Se cuantifican los siguientes marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), inhibidor de plasminógeno (tPAI1), leptina, interleucinas 6 y 8 (IL6, IL8), resistina y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Se realiza análisis estadístico de la posible relación de los datos del MAPA con los marcadores inflamatorios.

Resultados:

El 44,8% de los individuos no realizan un descenso nocturno fisiológico de TA y el 48,3% resultan hipertensos en el registro de 24H. El 82,8% presentan ≥ 3 SDS de IMC. Al aplicar la correlación bivariada de Spearman únicamente se encuentra correlación entre la resistina y la tensión arterial sistólica de 24 horas ($p < 0.05$). Sin embargo, al corregir esta correlación por el IMC, ésta se pierde.

Conclusiones:

No se han encontrado correlaciones significativas entre los marcadores inflamatorios analizados

y alteraciones en la tensión arterial estudiada por MAPA, a excepción de la resistina. Sin embargo, esta correlación entre resistina y tensión arterial de 24 horas desaparece cuando se realiza la corrección de los datos por IMC. Estos datos preliminares sugieren la necesidad de ampliar el número de pacientes estudiados antes de llegar a resultados definitivos.

P1d2d3-104

DÉFICIT FAMILIAR DE HDL CAUSADO POR ENFERMEDAD DE TANGIER. DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN GENÉTICA.

M.E. Torrabías Rodas⁽¹⁾, A. Rodríguez Ferré⁽²⁾, A. Barbará García⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital General de Vic, ⁽²⁾ Caldetenes (Barcelona) ⁽³⁾, Fundación Investigación Clínico de Valencia

Introducción:

La hipocolesterolemia por déficit de colesterol (Col) de alta densidad (HDL) es una entidad poco frecuente, su origen puede ser secundario (hipertrigliceridemia, fallo hepático, gammaglobulina monoclonal, yatrogenia) o primario por defectos genéticos bien conocidos, que son el Déficit de ApoA-I, la enfermedad de Tangier (ABCA1) o el déficit de lecitincolesterol acil transferasa (LCAT). La enfermedad de Tangier se caracteriza por ausencia de HDL con disminución de LDL a la mitad, niveles de ApoA-I <10 mg/dl y triglicéridos normales y sus manifestaciones clínicas incluyen amígdalas anaranjadas (patognomónico), hepatoesplenomegalia, neuropatía, opacidad corneal y aumento del riesgo cardiovascular. Presentamos un Déficit familiar de HDL causado por enfermedad de Tangier.

Caso clínico:

Paciente de 12 años, procedente de Marruecos y con amígdalas anaranjadas, en el que se halla de forma casual una hipocolesterolemia, con déficit de HDL (Col 46, HDL <1, LDL 33 mg/dl) con triglicéridos normales, que se acompaña de niveles bajos, sobretodo de la lipoproteína ApoA-I (<10 mg/dl), pero también de la ApoB (58 mg/dl). Una hermana de 15 años, con anemia hemolítica y esplenomegalia, también presenta un déficit de HDL. En ambos padres y un hermano de 10 años se objetivan niveles de HDL aproximadamente a la mitad, mientras que en 2 hermanos gemelos de 14 años el perfil lipídico es normal (Tabla 1 y Figura 1). Con estos datos se orienta como enfermedad de Tangier y se realiza el estudio genético de ABCA1 del caso índice que confirma el diagnóstico encontrándose una mutación en homocigosis en c.2193delG, no descrita anteriormente en la literatura.

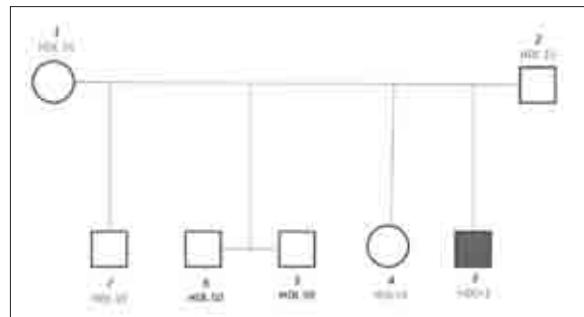
Comentarios:

En el estudio de hipocolesterolemia por déficit de

HDL el perfil de lípidos y de apoproteínas es de gran ayuda para orientar el diagnóstico. La enfermedad de Tangier tiene diferentes formas de presentación en nuestra familia: asintomática, amígdalas anaranjadas y anemia hemolítica con esplenomegalia. Se requiere un seguimiento para detectar y tratar de forma precoz la afectación de otros órganos. Se describe una nueva mutación en el gen del transportador ABCA1 en homocigosis en c.2193delG, no descrita previamente en la literatura.

Tabla 1. Edad, lípidos y lipoproteínas de los miembros de la familia

Caso	Edad	Col (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	ApoA-I (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
1	52	159	44	15	92	63
2	45	135	75	24	128	81
3	16	46	81	<1	<10	58
4	15	20	92	<5	<11	37
5	14	139	33	59	152	38
6	14	123	31	50	138	40
7	10	80	39	19	92	41



P1d2d3-105

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AD EN UNA FAMILIA CON PROBLEMAS ÓSEOS INESPECÍFICOS.

M.T. Ferrer Castillo⁽¹⁾, B. Jiménez Crespo⁽¹⁾, M.^aM. Román del Río⁽²⁾, E. Gómez Santos⁽³⁾, C. González Fuentes⁽⁴⁾, J. Acosta Prieto⁽⁵⁾

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción:

El raquitismo hipofosfatémico es una alteración de la homeostasis del PO4 que produce reabsorción tubular y absorción intestinal de fósforo y calcio disminuidas; provocando hiperfosfaturia, hipofosfatemia, disminución inadecuada calcitriol y alteraciones de la mineralización ósea con PTH y calcio normales. Su etiología es esporádica o familiar (ligado al X o autosómica dominante). En la forma AD, hay una mutación en el gen FGF-23 (cromosoma 12). La sintomatología puede ser inespecífica, retrasando el diagnóstico.

Caso clínico:

Niño de 18 meses derivado por retraso psicomotor y monoparesia derecha, objetivándose alteracio-

nes analíticas y óseas. Antecedentes personales: EG: 35+1 semanas. PN: 3,165 gramos (p50). Longitud: 49 cms (P50). Ingresado por hipocalcemia neonatal precoz transitoria. Monoparesia secular de agresión preconatal. Estancamiento ponderal desde los 6 meses.

Antecedentes familiares:

Problemas óseos y tallas bajas patológicas no estudiadas en rama paterna, presentando algunos diabetes mellitas tipo II.

Exploración física:

Peso: 7,570 kg

Pruebas complementarias:

Función renal: normal. Niveles de fosforo bajos con fosfatasa alcalina elevada, reabsorción tubular de fósforo baja con Ca, Mg, PTH, 25OHvitD y 1,25H₂vitD normales. Serie ósea: Osteopenia difusa con ensanchamiento de metáfisis de huesos largos. Los datos clínicos y analíticos hicieron sospechar raquitismo hipofosfatémico AD, confirmándose el diagnóstico con la mutación p.Arg179Gln del gen FGF-23 en heterocigosis. Se instauró tratamiento con calcitriol y fósforo, manteniendo controles analíticos normales y mejoría del crecimiento. Actualmente tiene 10 años, una talla en el p27 y una densitometría ósea normal. La misma mutación fue comprobada en una tía del paciente diagnosticada de fibromialgia.

Conclusiones:

FGF23 sería el factor más implicado en la regulación de la RTP pudiendo existir otros. Un tratamiento precoz con calcitriol y fósforo permite revertir lesiones activas, evitar deformidades esqueléticas y optimizar el crecimiento. El uso de hormona de crecimiento en estos casos es controvertido pero se postula podría mejorar la talla. Concentraciones prolongadamente bajas de fósforo podrían alterar el metabolismo de los carbohidratos, provocando resistencia insulínica y en ocasiones diabetes.

P1d2d3-106

HIPOCALCEMIA NEONATAL TARDÍA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE OSTEOPETROSIS INFANTIL MALIGNA

M. Doyle Sánchez⁽¹⁾, *A. Ponce Blanca*⁽¹⁾, *M^aLL. González Castillo*⁽¹⁾, *R. Ruiz Cano*⁽¹⁾, *O. García Mialdea*⁽¹⁾, *M.D. Corral Sánchez*⁽²⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Albacete;

⁽²⁾ Hospital Infantil La Paz, Madrid

Presentamos dos casos de osteopetrosis maligna infantil, que debutaron con hipocalcemia neonatal tardía, enmascarado por raquitismo neonatal secundario a deficiencia de vitamina D materna. Her-

manas gemelas 16 ddv ingresan por rechazo de la ingesta, vómitos e irritabilidad.

Antecedentes familiares:

Padres marroquíes no consanguíneos. Madre piel oscura y escasa exposición solar. Tres hermanos sanos.

Antecedentes personales:

Embarazo controlado, cesárea 35 semanas con PRN y LRN acordes a EG. Lactancia mixta. Pruebas metabólicas normal. 1^a gemela ingresó al nacimiento por depresión neonatal, con controles de calcio normales.

Exploración física:

REG. Hipotonía e hipoactividad con alto umbral de hiperexcitabilidad. PC. Niñas: Ca total 4,7 y 4,2 mg/dl, Cai 0,75 y 0,69 mmol/l, fósforo 4,5 y 4,8 mg/dl, magnesio 1,9 y 1,8 mg/dl, FA 540 y 390 UI/L, PTH 526 y 1516 mmol/L, 25OH vitamina-D 7,5 y <4 ng/ml, 1,25OH-vitD normales. Proteinas totales y albúmina normal sin acidosis. Ionograma en orina con RTP elevado. Serie ósea: Aumento densidad-esclerosis ósea difusa con ensanchamiento metafisario compatible con osteopetrosis. Médula ósea: fibrosis reticulínica difusa con aumento de actividad osteoclástica compatible con mielofibrosis. Potenciales auditivos y visuales alterados en ambas gemelas. ECG y EEG: normal. Estudio genético TCIRG1 y CLCN7 pendiente. Madre: Calcio, fósforo y magnesio normal. FA164U/L, PTH 82 pg/ml, 25OH-vitD <4 ng/ml, 1,25OH-vitD: 11,4 pg/ml.

Evolución:

Al ingreso precisan gluconato cálcico intravenoso y oral, suspendiéndose aportes intravenosos al noveno día y asociando suplementos de calcitriol 2000UI/día, fosfato monosódico y pidolato cálcico oral para mejor tolerancia. Al mes, persiste elevación PTH, hipofosforemia y RTP elevada, por lo que se doblan aportes de calcitriol y fósforo. A los 2 meses presentan alteraciones hematológicas, hepatosplenomegalia masiva, hematopoyesis extramedular y mielofibrosis interpretada como secundaria a hiperparatiroidismo. Ante la sospecha de malabsorción de vitD3 e hiperparatiroidismo se administra calcitriol 50.000UI intramuscular/semana durante 2 semanas, con la consiguiente disminución de PTH y normalización de calcemia. Con los datos radiológicos y evolución clínica se sospecha osteopetrosis, beneficiándose la primera gemela de TMO, mientras que la segunda fallece a los 6 meses de vida.

Conclusiones:

El TMO es el único tratamiento eficaz de la osteopetrosis, sin embargo el tratamiento con calcitriol, calcio y fósforo es útil en aquellos pacientes que no se benefician del trasplante o hasta que éste

sea posible, sobretodo si asocian raquitismo infantil secundario a hipovitaminosis D.

P1d2d3-107

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR SIN MUTACIÓN EN APOB. IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN ANGPTL3

G. Martí Aromí⁽¹⁾, E. Botifoll García⁽¹⁾, J.M. Martín-Campos⁽²⁾, R. Roig Martínez⁽²⁾, C. Mayoral Martínez⁽²⁾, F. Blanco-Vaca⁽²⁾, J. Sitges Costa⁽¹⁾, S. Nevot Falcó⁽¹⁾

Hospital Sant Joan de Déu. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Manresa, Barcelona⁽¹⁾, Hospital de Sant Pau. Institut Investigació Biomédica. Barcelona⁽²⁾

Introducción:

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) es una enfermedad autosómica co-dominante caracterizada por niveles extremadamente bajos de apolipoproteína B (apoB) colesterol total (CT) y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Su etiología es heterogénea. Se han identificado mutaciones en el gen de la proteína angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) en familias afectas de HBLF.

Caso clínico:

Varón de 14 años y 7 meses controlado en CCEE de Psiquiatría por retraso mental no filiado que es derivado a CCEE de Endocrinología Pediátrica por hipocolesterolemia.

Antecedentes Familiares:

padres consanguíneos. Madre CT 156.9 mg/dl (P25) TG 112.5 mg/dl cVLDL 22.8 mg/dl cLDL 93.1mg/dl (P25) **cHDL 41 mg/dl (P<5)** apoB 77.4 mg/dl.

Exploración física:

P= 70,5 Kg (DE) T= 169,5 cm (DE) IMC 28,2 Kg/m² (DE).

Exploraciones Complementarias:

creatinina 0,48 mg/dl GOT 28U/L GPT 33U/L GGT 17 U/L TSH 4,35 µUI/ml CT 45 mg/dl (P<5) TG 14 mg/dl (P<5) cVLDL 3 mg/dl **cLDL 32 (P<5) mg/dl cHDL 11,6 mg/dl (P<5) apoA-1 42,2 mg/dl apoB 31,6 mg/dl. Eco abdominal no esteatosis.**

Material y métodos:

Se realiza extracción de ADN genómico en sangre del paciente y madre ambos negativos para mutaciones en APOB. Se estudian mutaciones en el gen de la proteína angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) mediante amplificación por PCR de 3 fragmentos comprendidos entre los exones 1-2, 3-5 y 6-7. Cada fragmento se secuenció obteniendo los correspondientes chromatogramas.

Resultados:

La mutación encontrada corresponde a una delección de 5bp (CTCAA) en el codón 121 (p.N121Lx2) en homozigosis en el paciente y en heterocigosis en la madre. Esta mutación produce una proteína truncada de solamente 122 aminoácidos en vez de los 460 de la proteína completa.

Conclusión:

Se describe una mutación en ANGPTL3 en una familia con FBLF sin mutación en ApoB. La proteína truncada induce en homozigosis la imposibilidad de inhibir la protein lipasa (LPL) y la lipasa endotelial (LIPG) produciendo hipolipemia combinada tras el aumento del catabolismo de las partículas ricas en TG y HDL y/o reduciendo la síntesis de lipoproteínas ricas en TG. El patrón de herencia observado es autosómico recesivo a diferencia del patrón co-dominante descrito inicialmente.

P1d2d3-108

SÍNDROME DE DELECCIÓN 22q11.2

M.I. Garzón Cabrera, J. Momblán de Cabo, J.L. Gómez Llorente, R. Amo Rodríguez, M.J. Pérez Ortega, A. Bonillo Perales

Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería

Introducción:

Es un síndrome de genes contiguos causado por una pérdida de material genético en el brazo largo del cromosoma 22. Incidencia: 1 caso por cada 4000-6000 RN. El diagnóstico es citomolecular mediante FISH. Un 90-95% son delecciones de novo frente a un 5-15% de los pacientes que muestran un patrón de herencia AD. Este síndrome se caracteriza por presentar malformaciones cardíacas, anomalías velo-palatinas, hipocalcemia, agenesia tímica, trastornos inmunológicos y/o neurológicos.

Resumen del caso:

Caso clínico: recién nacido a término de peso adecuado que ingresa a las 8 horas de vida por episodio de atragantamiento y distrés respiratorio posterior.

Antecedentes familiares:

Madre 41 años. Primigesta. Hipotiroidia en tratamiento. Resto sin interés.

Antecedentes personales:

Perinatal normal y controlado. No riesgo séptico. Perinatal inmediato normal.

Exploración física:

Edema palpebral. Soplo II/VI. Leve hipotonía. Resto de exploración por órganos y aparatos normal.

Pruebas complementarias:

Hemoglobina 12,7 g/dL, linfocitos T 36%, linfocitos B 47%, Bioquímica: urea 6,6mg/dL, creatinina 0,52 mg/dL, Na y K normales. CPK 1219 U/L, Ca 6,41 mg/dL, Mg 1,66 mg/dL, Ac. Láctico 45,1 mg/dL, Amonio: 148,8 ug/dL. Tanto la ecografía transfontanellar, EEG, gasometría, TAC craneal fueron normales. Ecocardiografía: CIA, aneurisma del septo interventricular, DAP leve-moderado sin repercusión hemodinámica.

Evolución:

A las 22 horas de vida presenta episodio aparentemente convulsivo con rigidez generalizada, cede al poco tiempo. Los parámetros analíticos se normalizaron excepto el calcio que permaneció bajo (5,62mg/dl); pautándose tratamiento con calcio intravenoso y se inició estudio del metabolismo fosfocalcico encontrándose una PTH de 13,97 pg/ml. Ante la sospecha de hipoparatiroidismo congénito se solicita dentro del diagnóstico diferencial estudio ecográfico del mediastino donde no se visualiza el timo y se decide estudio genético de CATH 22 que fue positivo. Al alta se establece tratamiento con calcio y vitamina D₃. Se amplía estudio de CATCH 22 a los padres que fue negativo. Actualmente no precisa tratamiento.

Conclusiones:

El síndrome de delección 22q 11.2 es un síndrome raro, en ocasiones el diagnóstico se retrasa debido a su expresividad variable y a las formas atípicas de presentación. En algunos casos no se necesita suplemento de calcio.

Tiroides

P1d2d3-109

VALORES DE REFERENCIA Y FACTORES IMPLICADOS EN LOS NIVELES DE TSH DEL RECIÉN NACIDO (RN): ESTUDIO RETROSPETIVO DE 45.125 CASOS EVALUADOS EN EL CRIBADO NEONATAL

J.I. Labarta Aizpún, Y. González Irazabal, M.I. Benedicto, M. Ferrer Lozano, A. De Arriba Muñoz, J.I. Perales, E. Mayayo Dehesa

Servicio de Bioquímica Clínica y Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Los factores que regulan la TSH del RN no son del todo conocidos.

Objetivos:

Estudiar los niveles de TSH en el RN en función de la edad gestacional (EG), peso, sexo y edad de la extracción. Elaborar unas curvas de referencia.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de la TSH (microUI/mL) en sangre total (Febrero 2008 a Febrero 2012) de 45.125 muestras recibidas en un centro de referencia. Nivel de corte: TSH > 10. Estadística descriptiva y analítica ($p < 0.05$).

Resultados:

Estudio del déficit de yodo (valorado como porcentaje de TSH > 5): TSH > 5: 3.8% con diferencias significativas en función de la procedencia geográfica. Hipertirotropinemias transitorias (HPTR): n=72 (0.16%). Número (%) de HPTR en función de EG y peso. A) EG < 30 semanas: 0 (0%), EG 30-34: 1 (0.1%), EG 34-37: 11 (0.3%), EG 37-41: 52 (0.1%), EG > 41: 3 (0.1%). B) Peso (grs): < 1000: 0 (0%), 1000-2000: 2 (0.2%), 2000-2500: 10 (0.4%), 2500-2750: 6 (0.2%), 2750-3250: 31 (0.2%), > 3250: 26 (0.1%). HC primario: 17 casos (incidencia: 1 / 2.654): agenesia n=4, hipoplasia n=1, ectopia n=5, tiroides in situ n=6, no referida n=1. Niveles de TSH en función de la edad de la extracción ($p < 0.05$): Edad 48 horas (mediana y rango intercuartílico): 1.76 (1.1-2.7). Edad 48-72 horas: 1.58 (0.93-2.5). Edad > 72 horas: 1.22 (0.67-2). Valores de referencia: grupo total: mediana: 1.66; percentil 1: 0.14 y percentil 99: 6.83. Existen diferencias significativas en función de la EG y el peso del RN (ver tablas percentiladas 1 y 2). Los niveles de TSH no han mostrado correlación lineal ni con la EG ni con el peso. El valor de TSH en el varón es significativamente mayor que en la mujer (mediana y rango intercuartílico): varón: 1.78 (1.09-2.75) vs mujer: 1.54 (0.93-2.42).

Conclusiones:

La incidencia actual de HPC se sitúa en 1 / 2.654 RN. Se demuestra la existencia de un leve déficit de yodo variable en función de la distribución geográfica. Los niveles de TSH varían en función de EG, peso y sexo por lo que es útil conocer los rangos de normalidad.

Tabla I. TSH en función de la EG

EG (semanas)	TSHn						
	Percentil 1	Percentil 05	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95	Percentil 99
<30	,11	,15	,47	,98	1,79	3,78	4,80
30-34	,10	,24	,91	1,50	2,39	4,75	7,58
34-37	,16	,38	1,00	1,64	2,51	4,50	6,91
37-41	,15	,38	1,01	1,67	2,61	4,64	6,80
>41	,12	,33	,93	1,59	2,45	4,49	6,54

Tabla II. TSH en función del peso RN

Peso (g)	TSHn						
	Percentil 1	Percentil 05	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95	Percentil 99
<1000	,10	,17	,42	,89	1,77	4,18	8,69
1000-2000	,10	,24	,88	1,60	2,65	5,10	7,79
2000-2500	,18	,42	1,16	1,91	2,96	5,17	8,35
2500-2750	,19	,42	1,07	1,76	2,75	4,90	7,02
2750-3250	,13	,37	,99	1,65	2,59	4,65	6,76
>3250	,14	,37	,97	1,61	2,49	4,45	6,66

P1d2d3-110

HIPOTIROIDISMO CENTRAL: ¿TRATAMOS CORRECTAMENTE?

L. Gutiérrez Pascual, M.A. Molina, L. Salamanca

Fresno, J. Guerrero Fernández , R. González Sánchez, I. Gómez Casado

Hospital La Paz. Madrid

Introducción:

El hipotiroidismo central está causado por un déficit de TSH y/o TRH, siendo las causas congénitas y los tumores las más frecuentes en pediatría. Históricamente se decía que la dosis de levotiroxina requerida era menor que en el primario. Por ello compararemos las dosis de levotiroxina utilizadas con las dosis teóricas establecidas por la SEEP para el hipotiroidismo primario, al inicio, a los 12 y a los 24 meses del tratamiento, y su relación con el nivel de T4 libre.

Material y métodos:

Se revisan los 15 pacientes con hipotiroidismo central seguidos en nuestro servicio desde 1992 hasta el 2011.

Resultados:

Presentaban déficits hormonales múltiples siendo 9 casos de etiología congénita y 6 casos adquiridos. Tres fueron diagnosticados en período neonatal y doce a una edad media de 6.7 años, sin diferencia entre sexos. La dosis inicial de levotiroxina, ajustada por peso y edad, coincidía con la teórica en 5 pacientes, y en los otros 10 era un 43 % inferior. Control a los 12 meses: niveles de T4L por debajo del rango normal en 5 pacientes, en la mitad inferior del rango normal en 4 pacientes, y en la mitad superior del rango en 6 pacientes. Las dosis en todos los pacientes de los dos primeros grupos eran inferiores a las teóricas (42 % de media), mientras que 4 de los 6 pacientes del tercero tomaban dosis adecuadas y sólo 2 pacientes dosis menores. Control a los 24 meses: los únicos pacientes con T4L en la mitad superior del rango eran aquellos dos con dosis de levotiroxina adecuadas; los 7 con T4L en mitad inferior tomaban dosis un 29 % inferiores, y los 5 con T4L baja, dosis un 43 % inferiores.

Conclusiones:

Según estos resultados, la dosis necesaria para mantener una T4L en niveles óptimos es similar a las establecidas para el hipotiroidismo primario. La ausencia de un parámetro de monitorización como la TSH, pone a estos pacientes en riesgo de infratratamiento. Deberíamos comenzar con dosis adecuadas, acordes a las teóricas para la edad, e individualizar posteriormente según la sintomatología y los niveles de T4L y T3.

P1d2d3-111

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERMANENTE VERSUS TRANSITORIO: FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN

V. Rosel Moyano, G. Herraiz Gastesi, M. Arqued Navaz, P. Samper Villagrasa, J.M. Garagorri Otero, G. Bueno Lozano

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Introducción:

El hipotiroidismo congénito es una patología ampliamente estudiada, sin embargo, actualmente hay pocos trabajos que comparen las características del hipotiroidismo congénito transitorio y permanente, lo que dificulta la posibilidad de determinar el diagnóstico definitivo de forma precoz ante la ausencia de anomalías tiroideas estructurales. La definición de hipotiroidismo transitorio es variable en la literatura médica y muchos estudios publicados no especifican los criterios utilizados para definir los casos de hipotiroidismo transitorio.

Métodos:

Estudio epidemiológico analítico longitudinal de cohortes retrospectiva. Se estudiaron 31 pacientes diagnosticados tras detección en el cribado neonatal de niveles de TSH mayores del percentil 95 (10 µU/ml) y confirmadas en una segunda prueba en un hospital de terciario desde el año 2001 al 2010. Se establecieron grupos en función del diagnóstico considerando hipotiroidismo permanente a pacientes con anomalías tiroideas estructurales o con necesidad de tratamiento hormonal superados los 3 años de edad (15 pacientes) e hipotiroidismo transitorio cuando puede retirarse el tratamiento antes de los 3 años de edad, (13 pacientes), excluyendo a los pacientes menores de 3 años sin anomalías tiroideas (3 pacientes).

Resultados:

La incidencia de hipotiroidismo congénito global, permanente y transitorio fue elevada: 1:844, 1:1225 y 1:1320 nacidos vivos, respectivamente. Encontramos una predisposición de la etnia gitana para padecer hipotiroidismo permanente en detrimento de transitorio y que la demostración de ausencia de núcleos de osificación es significativamente más frecuente en pacientes con hipotiroidismo permanente. Los pacientes con hipotiroidismo permanente presentan menor peso y longitud al nacimiento con respecto al grupo de transitorios. Estas diferencias no se confirman al año y tres años de vida, pese a que la dosis de levotiroxina es significativamente mayor en el grupo de permanentes a lo largo de todo el seguimiento.

Comentarios finales:

Serían recomendables estudios multicéntricos que aúnén un número suficiente de enfermos para la obtención de datos clarificadores. Es necesario comenzar a distinguir entre las dos entidades de forma que puedan definirse claramente las peculia-

ridades en la evolución de cada una de ellas para poder ofrecer un seguimiento y tratamiento adecuado a sus necesidades.

P1d2d3-112

FUNCIÓN TIROIDEA EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 1.500 g

B. Huidobro Fernández⁽¹⁾, N. Navarro Patiño⁽²⁾, E. Dulín Íñiguez⁽³⁾, S. Villar Castro⁽²⁾, M.D. Rodríguez Arnao⁽¹⁾, M.D. Rodríguez Sánchez

⁽¹⁾ Sección de Metabolismo y Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁽²⁾ Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁽³⁾ Laboratorio de Metabolopatías de la Comunidad de Madrid, Madrid

Objetivos:

Comparar las características de los recién nacidos ≤ 1.500 g con al menos una determinación de T4 total menor de 5 µg/dL frente a los que tuvieron todas las determinaciones superiores.

Pacientes y métodos:

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los recién nacidos ≤ 1.500 g entre enero y junio de 2011. SPSS 15.0, pruebas no paramétricas, significación estadística $p<0.05$.

Resultados:

Se incluyeron en el estudio 51 de los 58 pacientes posibles, cada paciente presentó entre 1 y 3 determinaciones de función tiroidea. La edad gestacional media fue 29.4 semanas (rango 23.3 – 34.7), con peso medio 1.056 g (450 – 1500). Las características de las determinaciones de función tiroidea se presentan en la tabla 1.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: sexo, tipo de lactancia, aportes de yodo parenterales, antece-

Prueba	N	Edad (días)*	TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)*	T4 total ($\mu\text{g}/\text{dL}$)*	N con T4T < 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$
1 ^a	51	2.5±1.6	1.5±1.2 (0.2-5.5)	7.2±3.2 (0.4-15.2)	13
2 ^a	33	17.2±4.6	2.0±1.5 (0.1-6.4)	7.2±2.8 (1.2-11.4)	6
3 ^a	31	33.6 ± 13.6	1.9±1.4 (0.2-5.1)	8.3±2.2 (4.5-12.2)	3

*Media±Desviación estándar (rango)

Tabla 1.

	T4 total <5 $\mu\text{g}/\text{dL}$	T4 total ≥5 $\mu\text{g}/\text{dL}$
Edad gestacional	27.2±2.6	30.7±2.7
Apgar 5 minutos	7±2	8±1
Reanimación ≥ III	84.2%	53.1%
Maduración con corticoides	57.9%	84.4%
Surfactante - profiláctico - terapéutico	10.5% 68.4%	18.7% 12.5%
Duración nutrición parenteral (días)	21.5±15.4	15.4±20.4
Displasia broncopulmonar	78.6%	29%
Hemorragia	26.3%	6.3%
Exitus	52.6%	3.1%
Trat ^a Dopamina*	47.1%	11.1%
Trat ^a Cafeína*	94.1%	58.1%

*El día de la determinación analítica.

Tabla 2.

dente de transfusiones ni incidencia de enterocolitis necrotizante estadio >II a de Bell, ni en el empleo de antibióticos, morfina ni ibuprofeno. Encontramos diferencias significativas en los parámetros de la Tabla 2.

Conclusiones:

Los valores disminuidos de T4 total se asocian a: menor edad gestacional, puntuación APGAR más baja, reanimación más intensa, menor uso de corticoides para maduración pulmonar, mayor necesidad de surfactante terapéutico, dopamina y cafeína, así como a otros marcadores de gravedad como la displasia broncopulmonar y la hemorragia intraventricular. La hipotiroxinemia grave puede precisar tratamiento hormonal sustitutivo.

P1d2d3-113

EVOLUCIÓN DE LOS HIJOS DE MADRES CON ALTERACIONES TIROÍDEAS

A.C. Rodriguez Dehlí⁽¹⁾, I. Olaya Velazquez⁽²⁾, R. Venta Obaya⁽²⁾, J.I. Suárez Tomás⁽²⁾, I. Riaño Galán⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Valle del Nalón. Riaño-Langreo, ⁽²⁾ Hospital San Agustín. Avilés

Introducción:

La patología tiroidea es relativamente frecuente en la gestante, con riesgo de afectación del recién nacido, por lo que es importante, el reconocimiento precoz del trastorno, para minimizar su posible repercusión en el desarrollo y crecimiento del lactante.

Objetivo y métodos:

Estudio descriptivo transversal retrospectivo, de las gestantes con alteraciones tiroideas durante el año 2010 en un hospital comarcal, con el objetivo de evaluar estas alteraciones así como la evolución posterior de sus hijos. Se analizaron mediante el SPSS 11.5, la frecuencia de alteraciones tiroideas maternas, la medicación que recibieron las gestantes (tipo, dosis, tiempo) y la función tiroidea de los neonatos, entre otros datos.

Resultados:

Se detectaron alteraciones tiroideas en 61 gestantes (6% del total de mujeres que dieron a luz en este hospital), 45.9% primigestas, edad 32.3±5.3 años. 84% eran hipotiroideas, 8% hipertiroideas y un 8% diagnosticadas de tiroiditis. 29 de las 61 gestantes (47.5%) presentaron autoinmunidad tiroidea positiva (62% durante el embarazo). Recibían tratamiento pregestacional 14 mujeres (22.9%), durante la gestación 48 (78.6%) y postparto 23 (37.7%). Tomaron suplementación con yodo durante la gestación el 73.8% a diferentes dosis [200 mcg en 18 pacientes (29.5%), 262 mcg en 14 (23%) y 300 mcg en 13 (21.3%)]. Los 61 neonatos (54% varones) nacieron

a las $39,2 \pm 2,0$ semanas de gestación (rango 33,9-42 semanas), con peso 3.314 g (rango 2.100-4.500 g) y longitud 49,6 cm (rango 45-54 cm). El 54% recibieron lactancia materna, 32,8% artificial y 13,1% mixta. Dos de los 61 presentaron hipertirotropinemias mantenidas (con TSH > 7 mUI/L), por lo que precisaron tratamiento con levotiroxina.

Conclusiones:

En nuestra serie el 5,9% de los nacidos fueron de madres con alteraciones tiroideas, algo superior a otras series, lo que podría explicarse por existir déficits de yodo en nuestra área. Además existe variabilidad en la dosis de suplementación materna con yodo. Es necesario realizar controles analíticos de los hijos de madres con alteraciones tiroideas dada la posibilidad de presentar hipertirotropinemias, indetectables en el screening neonatal, que pueden precisar tratamiento, buscando un equilibrio para evitar la intervención excesiva.

P1d2d3-114

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO TRANSITORIO AUTOINMUNE: A PROPÓSITO DE DOS HERMANAS.

M. Carranza Ferrer, M. Medina Rams, E. Aisa Pardos, J.M. Estrada Fernández, G. Vizmanos Lamotte, A. Roig Badia

Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Servicio de Pediatría. Les Escaldes, Andorra.

El hipotiroidismo congénito transitorio, por paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes, puede ocurrir en recién nacidos de madre con enfermedad tiroidea autoinmune y representa aproximadamente un 10% de los hipotiroidismos congénitos. Esta forma de hipotiroidismo desaparece en los primeros meses de vida, cuando los anticuerpos maternos se eliminan.

Caso clínico 1:

Paciente mujer de 20 meses, procedente de otro país europeo, con diagnóstico de hipotiroidismo congénito por dishormonogénesis, en sustitución con LT4 desde los 14 días de vida (dosis: 3,7 mcgr/Kg/día). Valores iniciales: TSH: 201 mcUI/ml (0,4-4), T3: 193 ng/dl (105-269), T4: 9,3 mcg/dl (7,2-16,6), tiroglobulina: 113,5 ng/ml (0-55), ECO tiroídes normal. Control función tiroidea, desarrollo psicomotor y pondoestatural normales. Reevaluación a los 3 años, manteniendo función tiroidea normalizada sin tratamiento hasta la actualidad.

Antecedentes:

Embarazo normal. Parto distóxico (forceps) a las 40+5 semanas. PRN: 3.110 gr. TRN: 49 cm. PCRN: 36 cm. Lactancia materna 2 meses. Primera hija de padres sanos sin antecedentes de interés.

Caso clínico 2:

Lactante mujer de 22 días de vida remitida por sospecha de hipotiroidismo congénito (TSH de 32,1 mcUI/ml en papel de filtro). Examen clínico normal. Peso: 3.750 gr. Talla: 53 cm. PC: 36,5 cm. Confirmación bioquímica con TSH: 75,42 mcUI/ml (0,4-4), T4L: 15 pg/ml (11,3-25,5), ECO tiroídes normal. Se inicia tratamiento sustitutivo con LT4 (10 mcg/Kg/día).

Antecedentes:

Embarazo y parto normales (41s). PRN: 3.290 gr. TRN: 50 cm. PCRN: 34,5 cm. Lactancia materna. Segunda hija de padres sanos. Hermana de 7 años hipotiroidismo congénito transitorio. Se valoran los Ac. Anti TPO y tiroglobulina que resultan ser positivos, iniciándose además estudio tiroideo a la madre que confirma la existencia de un hipotiroidismo subclínico autoinmune: TSH: 82,1 mcUI/ml (0,49-4,67), T3L: 2,49 pg/ml (1,71-3,72), T4L: 0,9 ng/dl (0,7-1,8), Ac. Anti TPO y tiroglobulina positivos. ECO tiroídes compatible con tiroiditis.

Conclusiones

Este diagnóstico debe ser considerado ante un hipotiroidismo congénito con tiroides *in situ* y, sobre todo, si hay más de un bebé nacido de la misma madre y diagnosticado de hipotiroidismo primario. Advertir de la importancia del seguimiento tiroideo de la embarazada por las implicaciones que puede tener sobre el feto y recién nacido.

P1d2d3-115

ESTUDIO LONGITUDINAL DE UNA POBLACIÓN DE 92 PACIENTES, HIJOS DE MADRES CON HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE

E. Lara Orejas, A. Retuerta Oliva, C. Rodríguez Rierro, JL. Ruibal Francisco

Hospital Infanta Cristina, Madrid

Las alteraciones en la función tiroidea materna pueden afectar al feto por paso a través de la placenta de los niveles alterados de hormonas, de anticuerpos estimuladores o bloqueadores de TSH o de fármacos antitiroideos. La causa más frecuente de enfermedad tiroidea en la mujer embarazada es el hipotiroidismo autoinmune. Existen múltiples estudios que describen la necesidad del seguimiento de los hijos nacidos de madre con hipotiroidismo autoinmune, dada la prevalencia de elevaciones transitorias de la TSH, con aumento de la morbilidad perinatal. Pese a estos estudios no existen guías clínicas estandarizadas que nos indiquen qué hay que hacer con estos pacientes.

Material y métodos:

Se estudiaron 92 hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune. Se realizó extracción analítica con

niveles de TSH, T4L, anticuerpos antitiroideos peroxidasa y tiroglobulina a las 48 horas de vida y seguimiento clínico con datos antropométricos (peso, talla y perímetro cefálico) al mes, 2 meses y 6 meses.

Resultados:

De los 92 pacientes estudiados, se excluyó del estudio 1 de ellos diagnosticado de hipotiroidismo congénito no transitorio. La edad gestacional media fue de 39,3 (33,4-41,5), el peso al nacimiento 3156gr (1460-4220) y la longitud 49,02cm (43-54), puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos 7 (6-10). Ninguno de los pacientes estudiados desarrolló clínica de enfermedad tiroidea, a lo largo del seguimiento. Un 5.7% tuvo una elevación transitoria de TSH, valor medio 4,9 (1.2-22.7), con niveles normales de T4 libre. En ningún caso los niveles de TSH se relacionaron con los niveles de anticuerpos.

Conclusiones:

La elevación transitoria de los niveles de TSH es la alteración más frecuente en estos pacientes, sin que exista repercusión clínica en nuestro estudio. Dada la variedad de resultados descritos en la literatura respecto al seguimiento de estos pacientes, se necesitan estudios más amplios para establecer una pauta de evaluación común.

P1d2d3-116

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO NEONATAL

M. Rivero Falero, I. Rodríguez Rodríguez, E. Pozo García, M. Álvarez Polo, J.M. Rial Rodríguez

Hospital Ntra Sra. Candelaria, Servicio de Pediatría, Tenerife

El hipertiroidismo neonatal se presenta excepcionalmente, pero sus consecuencias son de gran impacto sobre el crecimiento y el desarrollo neurológico del niño. El adecuado control del hipertiroidismo materno es crucial para evitar su repercusión en el desarrollo fetal y las complicaciones perinatales asociadas. Dado que las manifestaciones del hipertiroidismo neonatal pueden pasar desapercibidas en las primeras horas, es necesario prolongar la vigilancia después del alta en estos niños.

Caso clínico:

Recién nacido varón de 35 semanas de edad gestacional que ingresa por bajo peso. Madre con enfermedad de Graves sin tratamiento, gestación no controlada. A la exploración física destaca aspecto distrófico, irritabilidad e hiperexcitabilidad, peso y perímetro craneal inferiores a p3 y talla en p10. Presenta empeoramiento clínico con taquicardia mantenida, HTA y escasa ganancia ponderal. A los 21 días fue diagnosticado de hipertiroidismo, no

inimando tratamiento hasta los 29 días de vida. En este caso el diagnóstico tardío ha puesto en riesgo de graves complicaciones al paciente, por lo que nos planteamos la necesidad de elaborar un protocolo para identificar los recién nacidos con riesgo de hipertiroidismo neonatal.

Recomendaciones ante la sospecha de hipertiroidismo neonatal:

Serán RN de riesgo los hijos de madre hipertiroides conocida y aquellos con clínica o antecedentes prenatales sugestivos (bocio, bajo peso, taquicardia fetal, etc.). En los pacientes sintomáticos se iniciará el tratamiento con metimazol, y si es preciso, solución de Lugol y propranolol, bajo monitorización en UCIN. En los pacientes de riesgo asintomáticos se mantendrá observación clínica durante las primeras 48 horas, efectuando una determinación de TSH, T4 y T3 libres y anticuerpos TSI en sangre de cordón, que se repite a los 10 días. Los resultados iniciales se informan telefónicamente, y se cita a control a los 10 días, al mes y mensualmente hasta los 4 meses. Si los anticuerpos son negativos se aconseja realizar TSH a los 15 días para descartar hipotiroidismo y se interrumpe el seguimiento.

Conclusiones:

Se propone un protocolo de atención al recién nacido con sospecha de hipertiroidismo y seguimiento postnatal del mismo.

P1d2d3-117

HIPERTIROIDISMO NEONATAL EN HIJA DE MADRE TIROIDECTOMIZADA

A.Díaz Moro, S. Gautreaux Miraya, P. Alonso Quintela, L. Reguera Santos, L. Castañón López, S. Rodríguez Blanco

Hospital de León

Introducción:

El hipertiroidismo neonatal es una patología transitoria (si anomalías del receptor de TSH puede ser permanente) causada por el paso transplacentario de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH. Se presenta en 1 de cada 25,000 recién nacidos vivos, con una incidencia de hasta un 2% en los hijos de las madres afectas. El hipertiroidismo neonatal es una situación potencialmente grave que requiere diagnóstico y tratamiento temprano.

Caso Clínico:

Recién nacida pretérmino, de 34 semanas de edad gestacional, PAEG, cesárea urgente por taquicardia fetal. Antecedentes familiares: hipotiroidismo materno secundario a tiroidectomía por enfermedad de Graves. Se ingresa en Neonatología por persistencia de la taquicardia (ritmo sinusal a una frecuencia máxima de 220lpm). Hacia el 7º día de

vida presenta exoftalmos, escasa ganancia ponderal, irritabilidad, exantema, rubor facial, sudoración, diarrea y eritema perianal. Se descartan infección, arritmias y anomalías cardíacas por normalidad de las pruebas complementarias. Presenta elevación de T4 (7.77ng/100) con supresión de TSH (0.005 UI/ml), con lo que junto a la clínica se diagnostica de Hipertiroidismo Neonatal y se confirma su autoinmunidad por la positividad de los anticuerpos antireceptor de TSH (TSHR-Ac). Se inicia tratamiento de soporte con reposición hidroelectrolítica, adecuado aporte de glucosa y tratamiento sintomático con metamizol, propranolol, y solución de yodo-yodurada, objetivándose disminución progresiva de T4 y mejoría de la sintomatología. Al alta, la paciente presenta niveles de T4 de 0.969 ng/100 y de TSH 0.015 UI/ml. En el seguimiento posterior presenta normalización de los valores de las hormonas tiroideas y mejoría de la sintomatología con la progresiva suspensión del tratamiento hasta los 2 meses de vida.

Conclusiones:

Es muy importante el seguimiento obstétrico de la madre afecta de Graves-Basedow, incluso las tirodectomizadas. Recomendamos seguimiento clínico del recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves, incluso hasta la segunda semana de vida aunque permanezca asintomático.

P1d2d3-118

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA A ANTITIROIDEOS EN NUESTRA CASUÍSTICA DE HIPERTIROIDISMO.

E. Pozo García, M. Álvarez Polo, M. Rivero Falero, I. Rodríguez Rodríguez, J.M. Rial Rodríguez

Hospital Universitario N^a S^a Candelaria, Servicio de Pediatría, Tenerife

El hipertiroidismo en la infancia y adolescencia es poco frecuente, barajándose una incidencia anual de 0,1 a 3/100.000. El 95% de los casos son diagnosticados de enfermedad de Graves Basedow, siendo el resto debidos a tiroiditis autoinmune, y más raramente a nódulo tóxico u otras causas. El tratamiento de elección son los antitiroideos (propiltiouracilo, metimazol, carbimazol), reservándose la ablación con yodo radioactivo o la cirugía para los casos de resistencia al mismo o de recurrencia. Presentamos nuestra casuística de hipertiroidismo, su forma de presentación y respuesta al tratamiento.

Métodos:

Análisis retrospectivo de casos diagnosticados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica durante los últimos 10 años. Antecedentes, sintomatología, valores hormonales y de anticuerpos antitiroideos, tratamiento empleado y respuesta terapéutica.

Resultados:

Se diagnosticaron 5 casos, 4 de sexo femenino, de edades entre los 6 y los 13 años. En dos existían antecedentes familiares de patología tiroidea. El paciente varón está afecto de síndrome de Down. Todos los casos referían pérdida de peso, palpaciones y nerviosismo. La diarrea y la disminución del rendimiento escolar se registraron en 4 de los casos. Se apreció aumento moderado del tiroides en todos los pacientes, exoftalmos leve en uno, acompañado de inyección conjuntival. Al diagnóstico, dos pacientes estaban en pubertad (Tanner 4), siendo el resto prepuberales. Los valores de T4 libre iniciales oscilaron entre 1,86 y 7,7 ng/dl. Los anticuerpos TSI iniciales fueron desde 2,1 a >40mU/ml. La ecografía mostró glándula hiperecoica, apreciándose nódulos aislados de 6 mm en dos de los casos. Todos los pacientes recibieron Carbimazol a dosis 0,2-0,5mg/kg/día o Metimazol a 0,35mg/kg/día, experimentando mejoría de los síntomas en el plazo de uno a tres meses. Una paciente alcanzó la remisión a los dos años, aunque requirió reanudación del tratamiento a los pocos meses. El paciente varón requirió tratamiento durante seis años, al rechazar la cirugía. Al comienzo se añadió propranolol en tres casos. No se registraron efectos secundarios del tratamiento.

Conclusiones:

En nuestra casuística se confirma el predominio femenino descrito en la literatura. La respuesta al tratamiento es satisfactoria en el corto plazo, sin efectos secundarios valorables.

P1d2d3-119

TIROIDITIS AUTOINMUNE EN NIÑOS

C. Freijo Martín, M^a L. Bertholt, J.L. Guerra Diez, A. Rebollo Rebollo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Introducción:

La glándula tiroidea juega un papel importante en el desarrollo del niño, siendo muy vulnerable a la afectación autoinmune originando la enfermedad "tiroiditis", se presenta de forma variable (eutiroidismo, hipotiroidismo ó hipertiroidismo). El diagnóstico requiere la presencia de anticuerpos antiperoxidasa y/o antitiroglobulina.

Objetivos:

Estudio retrospectivo y descriptivo de las tiroiditis autoinmunes (TA), diagnosticados en los últimos años en una consulta de Endocrinología Pediátrica estudiando aspectos epidemiológicos, clínicos, analíticos y tratamiento.

Método:

77 pacientes: 62 niñas/15 niños, diagnosticados de

TA. Se realizó un estudio descriptivo analizando: edad, sexo, clínica, tratamiento y asociación con otras patologías (diabetes, celiaquía, sind. Down). El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSSv11.

Resultados:

77 pacientes estudiados 62 niñas (80.5%), antecedentes familiares de enfermedad tiroidea 41 (53.2%), la edad media al diagnóstico 10.63 años (rango 2.3-16) distribuidos < 6 años 4(5.2%), 6-12 años 45 (58.4%), >12 años 28(36.4%), el motivo de consulta fue: la obesidad 20(26%), bocio 13(16.9%), otras patologías 12(15.6%), astenia 10(13%), talla baja 9(11.7%), pubertad precoz 5(6.5%) estreñimiento 2 (2.6%), otros síntomas 6(7.8%). Los anticuerpos antiperoxidasa fueron positivos 66(85.7%) y los anti-tirotoglobulina en 47(61%). Fueron clasificados en eutiroideos 19(24.7), hipotiroideos 57(74%), hiper-tiroideos 1 (1.3%). El valor medio de T4L ng/dl y TSH mU/l /ml fue: Eutiroideos T4L 1.07± 0.15. y la TSH 3.2 ±1.5; Hipotiroidismo 1.08 ± 1.36 y 49.8 ±119.8; Hipertiroidismo 6.3 y / 0.04. Se encontró una correlación significativa en los hipotiroideos entre el valor de TSH y los ac. antiperoxidasa ($r:0.5$), pero no en los eutiroideos. La ecografía (realizada en 65), confirmó la tiroiditis en 45(58.4%). La tirotoglobulina (medida en 45 niños) fue elevada en 11(24.4%). Recibieron tratamiento los hipotiroideos con levotiroxina dosis media/kg/día 1.07±0.42 y el hiper-tiroideo con metimazol.

Conclusiones:

1. La TA afecta con mayor frecuencia a las mujeres. 2. La mayor incidencia se produce a partir de los 6 años. 3. La obesidad, la presencia de bocio y el diagnóstico de otras patologías asociadas ayudan al diagnóstico. 4. El diagnóstico clínico más frecuente es el hipotiroidismo. 4. La ecografía no siempre es sensible al diagnóstico. 5. La presencia de ac. antiperoxidasa es el método de diagnóstico más eficaz. 6. Es necesario un seguimiento por el endocrinólogo infantil mientras las anticuerpos se mantengan positivos.

P1d2d3-120

TIROIDITIS AGUDA, ¡TAMBIÉN EXISTE EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS!

P. Ruiz Ocaña, E. Romero Castillo, V. Roldán Cano, A. Lechuga Sancho, J. Lechuga Campoy, A. Hernández González

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción:

La tiroiditis aguda es una patología poco frecuente en la edad pediátrica, siendo el factor predisponente en la mayoría un defecto anatómico. La fístula del seno piriforme o la persistencia del conducto tirogoso, los más frecuentes. Predomina afecta-

ción del lóbulo izquierdo. Un amplio espectro de microorganismos es el causante, incluyendo flora orofaríngea normal. La clínica suele ser crecimiento agudo y doloroso de la glándula tiroideas (más en lóbulo izquierdo) con signos inflamatorios locales, fiebre y afectación del estado general. La tirotoxicosis es rara. Diagnóstico mediante ecografía, TAC y/o RMN y PAAF. El tratamiento consiste en antibioterapia, drenaje quirúrgico y/o corrección de la patología que encontramos.

Material y métodos:

Presentación de caso clínico de tiroiditis aguda en niña de 4 años, comparando sus características, presentación y evolución con los descritos en la bibliografía. Objetivo: Destacar la importancia de la existencia de cuadros clínicos altamente infrecuentes, pero que se presentan en nuestro medio.

Resultados:

Niña de 4 años que presenta bruscamente tumoreación dolorosa en la región anterior del cuello, febrícula y malestar general. Antecedentes personales: Cansancio y estreñimiento. Exploración: discreta palidez cutánea. Tumoración no móvil, dolorosa, de 3 x 3 cms en parte anterior del cuello, más localizada en región izquierda que corresponde con glándula tiroidea. Analítica: leucocitosis con neutrofilia. Ecografía cervical: hallazgos sugestivos de tiroiditis aguda flemonosa en lóbulo tiroideo izquierdo. Ingrera con antibioterapia intravenosa (augmentine) Durante su estancia se realiza perfil tiroideo con anticuerpos normales. VSG elevada. Resonancia magnética nuclear: anomalía congénita de la cuarta hendidura branquial o quiste de la hendidura del cuarto arco branquial (probable tracto sinusal desde el seno piriforme hasta lóbulo tiroideo inferior) que se ha sobreinfectado, flemón y/o absceso en lóbulo tiroideo izquierdo. Evoluciona favorablemente, alta y seguimiento por cirugía pediátrica.

Conclusión:

Destacamos la importancia de conocer patologías, que aunque muy infrecuentes en la infancia, requieren una actuación precoz para disminuir la morbi-mortalidad. En este caso, a pesar de que la tirotoxicosis es rara puede ocurrir si existe destrucción masiva de la glándula, teniendo consecuencias fatales para el paciente.

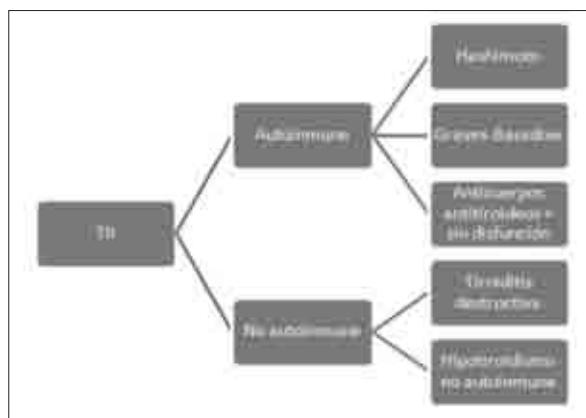
P1d2d3-121

ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW INDUCIDA POR TERAPIA CON INTERFERÓN ALFA 2b

J. Guerrero Fernández, A.C. Barreda-Bonis, L. Salamanca Fresno, M. Cuesta Rodríguez, M.A. Molina Rodríguez, I. González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid

El interferón alfa (IFN α) es usado en el tratamiento de diversas entidades aunque su empleo predominante recae sobre enfermedades infecciosas y malignas. Sus efectos secundarios son frecuentes y muy diversos, desde síntomas pseudo-gripales hasta alteraciones hematológicas, efectos neuropsiquiátricos y, tema que nos ocupa, distintos tipos de tiroiditis (tiroiditis inducida por interferón: TII, figura 1).



Caso clínico:

Niña de 10 años de edad que, habiéndose diagnosticado de síndrome de Gorham-Stout de localización pélvica y evolución rebelde, presenta hipertiroidismo primario compatible con enfermedad de Graves-Basedow. En su evolución ha precisado, consecutivamente, de cirugía, varios ciclos de pamidronato, IFN α y, por último, dada la mala respuesta a los mismos, radioterapia local. Como consecuencia de estas terapias han quedado las siguientes secuelas: asimetría marcada de miembros inferiores, disfunción ovárica post-radioterapia en tratamiento sustitutivo y, presumiblemente, disfunción tiroidea inducida por IFN α : TSH <0,01 uUI/mL, T4L 1.75 ng/dL, T3T 2.38, ac antiperoxidasa 8,8 UI/L, antitiroglobulina 2009 UI/L y anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI) de 6.7 UI/mL (VN<2). La persistencia de hipertiroidismo durante 2 meses y la elevación de TSI afianzaron el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow, instaurándose tratamiento antitiroideo con carbimazol (0,25 mg/kg/día) y lográndose normalización de la función tiroidea en un mes.

Discusión:

La tiroiditis es un evento adverso frecuente del IFN α : hasta un 15% de los pacientes tratados desarrollan disfunción tiroidea, y hasta un 40% anticuerpos antitiroideos. El diagnóstico clínico de una TII puede ser difícil debido a que frecuentemente cursa de forma oligosintomática o se solapan con los síntomas propios del IFN α . Este hecho aconseja que se hagan revisiones clínicas rutinarias durante el tratamiento en busca de signos y síntomas sugerentes de disfunción tiroidea, así como controles

analíticos antes, durante y después del tratamiento. La presencia de hipertiroidismo, como se detectó en nuestra paciente, obliga a la determinación de anticuerpos TSI para descartar enfermedad de Graves, y en caso de ser negativos, anticuerpos antitiroideos y gammagrafía con yodo para discernir entre Hashimoto y tiroiditis destructiva. La terapia con antitiroideos suele ser efectiva, si bien, no se conoce con exactitud su evolución a largo plazo.

P1d2d3-122

MEN 2B CON CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES: A PROPÓSITO DE UN CASO DE DIAGNÓSTICO TARDÍO

E. Puerto Carranza, M. Mora Bestard, M. Caimari Jaume, D. De Sotto Esteban, J.A. Salinas Sanz, C. Marhuenda Irastorza

Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca

Introducción:

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2B (MEN2B) es un síndrome de herencia autosómico dominante causado por mutaciones en el protooncogen RET. La mutación puede ser familiar (50%) o de novo (50%). Se calcula una incidencia de 2.5/100.00 personas y suele manifestarse en la infancia. Incluye en grado variable carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea y puede asociar hábito marfanoidé, ganglioneuromatosis mucosa y enfermedad de Hirschsprung. La Asociación Americana del Tiroides (ATA) clasifica el MEN2 en 4 estadios en función de su agresividad y el riesgo de desarrollar neoplasias (de A a D, siendo D el de mayor riesgo).

Objetivo:

Se presenta el caso de una paciente diagnosticada tardíamente de MEN2B con el objetivo de conocer los rasgos característicos de esta entidad y permitir así un diagnóstico precoz.

Caso clínico:

Mujer de 13 años en la que destaca fenotipo peculiar que no había motivado estudio hasta la fecha, dismetría de extremidades inferiores y dudosa alteración de vasos retinianos en seguimiento por ortopedia y oftalmología respectivamente. Se deriva a consulta de endocrinología infantil por nódulo tiroideo de más de 6 meses de evolución. En la exploración destaca fenotipo peculiar con hábito marfanoidé, labios gruesos, lesiones en lengua compatibles con ganglioneuromas y nódulo tiroideo visible. Se diagnostica de carcinoma medular de tiroides en la PAAF, con extensión local y adenomegalias cervicales; estudio de metástasis pulmonares, óseas y hepáticas negativo. Se realiza tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, quedando tumor residual a nivel traqueal y esofágico, que precisa nueva inter-

vención. Se confirma el diagnóstico MEN 2B por la detección de la mutación del protooncogen RET en heterocigosis c2753T>C (Met 918Thr) (nivel D de riesgo de la ATA).

Conclusión

La Neoplasia Endocrina Múltiple 2B es un síndrome infrecuente caracterizado por alteraciones endocrinológicas potencialmente graves; las características clínicas asociadas a la misma deben obligarnos a realizar un diagnóstico temprano de esta entidad, dado que el tratamiento debe ser lo más precoz posible. El estudio genético permite identificar a portadores y realizar tiroidectomía profiláctica y detección precoz de endocrinopatías asociadas

Resultados:

Se identificó una delección en hemicigosis de tres pares de bases en el exón 2 de MCT8 (c.689_691delTCT) que deleciona la fenilalanina 230 (pdelPhe230). Este aminoácido forma parte de un par de fenilalaninas muy conservadas en vertebrados superiores y que se localizan en un dominio transmembrana. Esta misma mutación se ha identificado en otro paciente varón, y se ha comprobado la completa inactivación funcional por este cambio. La madre, tía materna y abuela son portadoras de la mutación.

Conclusiones:

Hemos identificado la primera mutación en España del gen asociado al síndrome de Allan-Herndon-Dudley (MCT8). En la actualidad no existe tratamiento eficaz consensuado para esta enfermedad. El tratamiento con antitiroideos y Levotiroxina parece mejorar la caquexia de los pacientes. Alternativamente, dos análogos de la hormona tiroidea (DITPA y Triac) se experimentan en ensayo clínico controlados.

P1d2d3-123

MUTACIÓN DEL TRANSPORTADOR DE HORMONAS TIROIDEAS MCT8 EN UN NIÑO CON SÍNDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY.

F. Calvo, A. Iglesias, J.C. Moreno

Laboratorio Endocrinología Molecular (Tiroides), Instituto de Genética Médica y Molecular (Ingemm), Hospital Universitario La Paz, Madrid

El transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) es la proteína responsable de la entrada de hormona tiroidea a todas las células, y principalmente en el sistema nervioso. Este gen se localiza en el cromosoma X (Xq13.2). Presentamos, el primer caso español de una mutación en este gen, en un paciente con el síndrome de Allan-Herndon-Dudley.

Objetivo:

Estudio de la base molecular de un paciente varón de 7 años de edad catalogado de parálisis cerebral infantil con sospecha de alteración en el gen MCT8.

Pacientes y métodos:

A los seis meses de edad presentaba retraso psicomotor, espasmos infantiles y ausencia de sostén cefálico. Como antecedente familiar, el tío materno falleció a los 12 años de edad, diagnosticado de parálisis cerebral infantil. A los 3 años y 9 meses presentaba un perfil tiroideo de hipotiroidismo y bajo peso con niveles de TSH elevados (5,97 mU/L), T4 moderadamente bajos (0,8 ng/mL), pero T3 libre muy elevados (9,2 ng/mL). No existen antecedentes familiares de patología tiroidea. Además, presentaba marcadores positivos de hipertiroidismo hepático: Fosfatasa alcalina (190 U/L) y SHBG elevadas. Se puso en tratamiento con Levotiroxina, pero se suspendió por síntomas hipertiroides. Actualmente el paciente desarrolla un estado caquéctico.

Secuenciación de la región codificante completa del gen candidato causante del síndrome: MCT8, en todos los miembros de la familia.

P1d2d3-124

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y ENFERMEDAD DE HASHIMOTO. UNA RARA ASOCIACIÓN EN NIÑOS.

A. Corbalán Díaz, A.P. Nso Roca, V.J. De Diego Almarza, A. Clavijo Pendón, M. Juste Ruiz

Hospital Universitario San Juan de Alicante

El carcinoma papilar de tiroides es una entidad poco común en la infancia y adolescencia con una incidencia de alrededor de 0.5-1.2%. Generalmente suele presentarse como un nódulo aislado. En adultos se ha descrito la asociación de esta patología con la tiroiditis linfocitaria crónica pero en niños dicha asociación es rara. Presentamos un caso de carcinoma papilar en un escolar con tiroiditis de Hashimoto. Se trata de un paciente de 10 años, sin antecedentes de interés, que en estudio analítico por alopecia areata presenta TSH elevada (25.52 mcU/ml) con T4 libre normal (0.88 ng/dl). No presenta otra sintomatología y a la exploración física presenta bocio grado I. Se completa estudio analítico que objetiva anticuerpos anti-TG <5 UI/ml, anti-TPO 914 UI/ml, tiroglobulina 81.3 ng/ml, calcitonina <2 pg/ml y se inicia tratamiento con levotiroxina 75 mcg/día. A nivel ecográfico destaca una afectación difusa del parénquima tiroideo con presencia de calificaciones a nivel del lóbulo tiroideo derecho. Se realiza gammagrafía observándose un área de hipocaptación a nivel del tercio medio del lóbulo derecho. La PAAF muestra una citología compatible con carcinoma papilar de arquitectura folicular dominante sobre una base de tiroiditis de Hashimoto. Se realiza una tiroidectomía total y la anatomía patológica confirma carcinoma papilar de

tiroides sobre tiroiditis de Hashimoto con infiltración de cápsula pretraqueal. Gammagrafía de control: Captación a nivel del lecho tiroideo por lo que se completa tratamiento con 100 mCi de radioyodo. En control analítico posterior, presenta calcio 9.62 mg/dl, fósforo 4.2 mg/dl, PTH 36 pg/ml, T4L 0.4 ng/dl, TSH>100 mcU/ml, tiroglobulina 45.8 ng/ml. Actualmente, asintomático con levotiroxina 150 mcg/día. La asociación de la tiroiditis autoinmune con carcinoma papilar es poco frecuente en niños. Debemos considerar la necesidad de un seguimiento estrecho de estos niños ya que el diagnóstico precoz es fundamental para evitar complicaciones a largo plazo. Niveles elevados de tiroglobulina, a pesar de la ausencia de nódulos en la ecografía, deben alertarnos en el seguimiento.

P1d2d3-125

EVOLUCIÓN A UN AÑO DE 3 PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES Y PRESENTACIÓN FAMILIAR DE MUTACIÓN EN EL PROTOONCOGÉN RET

A. Aragónés Gallego ⁽¹⁾, C. Villalba ⁽¹⁾, M. Güemes ⁽¹⁾, J. Sastre ⁽²⁾, S. García ⁽³⁾, A. Carcavilla ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ⁽³⁾ Sección de Genética Médica. Instituto de Genética Médica y Medicina Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) es un síndrome de herencia autosómica dominante que conlleva predisposición a distintas neoplasias, entre ellas, el carcinoma medular de tiroides. En algunas familias con MEN2A y enfermedad de Hirschsprung familiar se ha identificado mutaciones germinales en el proto-oncogen RET (*RET*+) que desafían el mecanismo postulado para su patogénesis. El manejo clínico difiere considerablemente del carcinoma papilar de tiroides (CPT). Se recomienda una aproximación preventiva cuando el estudio genético los identifica a tiempo. Presentamos la evolución de 3 casos de CPT diagnosticados hace ahora un año, y de 3 casos pediátricos *RET*+ detectados en un estudio de una familia con Hirschsprung familiar.

Pacientes:

Los 3 pacientes pediátricos *RET*+ eran familiares de segundo grado. La mutación fue p.Cys620Tyr. Una de ellas fue diagnosticada a los 13 años y sometida a tiroidectomía profiláctica sin linfadenectomía, identificándose en la anatomía patológica hipoplásia de células C (calcitonina positivos) como en otros familiares previamente intervenidos. Los otros dos pacientes (2 hermanos de 11 y 6 años)

son seguidos en consultas con vistas a tiroidectomía profiláctica lo antes posible, aunque sus padres muestran recelo ante una actitud preventiva tan agresiva. Ninguno de ellos ha padecido enfermedad de Hirschsprung ni otras alteraciones endocrinas por el momento. En los pacientes con CPT se realizó tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central e ipsilateral y precisaron varias dosis de radioyodo. Los principales datos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1:

N	E	Edx	S	I ¹³¹	RCT	Tg	Ac antiTg	Hipo-parat	Plan
1	9,3	8,16	M	2 ^a (100m Ci)	No restos	1,8	+	No	Observación
2	12,5	11	M	2 ^a (100m Ci)	Diseminación pulmonar bilateral	634	++	Si	3 ^a dosis I ¹³¹
3	16,2	14,64	V	2 ^b (240m Ci)	Restos tiroideos, hiperplasia tímica	85,5	-	Si	3 ^a dosis I ¹³¹

Abreviaturas: N: número, E: edad actual, Edx: edad al diagnóstico, S: sexo; I¹³¹: dosis acumulada de I¹³¹, RCT: rastreo corporal total post radioyodo, Tg: Tiroglobulina estimada en ng/ml, Ac antiTg: anticuerpos antiTiroglobulina, Hipo-parat: hipoparatiroidismo postquirúrgico.

Conclusiones:

La evolución del CPT en nuestros pacientes ha sido agresiva, como se describe en la literatura. Las comorbilidades asociadas están asociadas a un procedimiento quirúrgico difícil y muy invasivo. En contraste, los pacientes *RET*+ exigen un manejo preventivo agresivo que, en ocasiones, es mal aceptado por los pacientes y/o sus padres, lo que plantea un dilema ético.

P1d2d3-126

TIMO INTRATIROIDEO ECTÓPICO COMO CAUSA DE NÓDULO TIROIDEO SOLITARIO

C. de Lamas Pérez ⁽¹⁾, B. Huidobro Fernández ⁽²⁾, J. Pérez Moreno ⁽²⁾, Amparo Rodríguez Sánchez ⁽²⁾, María Dolores Rodríguez Arnao ⁽²⁾, Emma Sola Vendrell ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico de Salamanca; ⁽²⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Unidad de metabolismo y desarrollo infantil; ⁽³⁾ Hospital General Gregorio Marañón. Servicio de anatomía patológica. Madrid.

Introducción:

El nódulo tiroideo se define como una masa focal palpable de características y consistencia que la diferencian del resto de la glándula. Suele ser de etiología benigna, pero ante el riesgo de malignidad es preciso realizar una valoración cautelosa y amplia.

Objetivos:

Presentación de un caso de nódulo tiroideo en una niña de seis años cuyo diagnóstico anatomo-patológico fue de tejido tímico intratiroideo.

Caso clínico:

Niña de 6 años y cuatro meses de edad remitida para valoración de nódulo tiroideo izquierdo. Recibía desde tres años antes tratamiento sustitutivo

con levotiroxina sódica por hallazgo casual de TSH elevada en niña previamente asintomática.

Antecedentes personales:

Embarazo controlado de curso normal de 40 semanas de duración. Peso al nacimiento 2240 g (p2; -2,26 DE). Antecedentes familiares sin interés para el caso.

Exploración física:

Peso 26 Kg (p76; +0,71DE), talla 122 cm (p78; +0,79DE). Se palpa nódulo tiroideo izquierdo de aproximadamente 1 cm de diámetro, sin adenopatías cervicales ni bocio. Resto sin interés. Analítica: TSH 7,2 mUI/L (rango de normalidad 0,5 - 4,5), T4 libre 1,2 ng/dL (0,6 - 1,4) calcitonina 3,4 ng/L (<19,0), PTH 51 ng/L (14 - 60); anticuerpos antitiroideos, negativos. Ecografía cervical: tiroides de morfología y tamaño normal, lesión exoftíctica bien limitada de unos 4x16mm, hipovascularizada, de ecoestructura micronodular hipo e hiperecoica a nivel posteroinferior del lóbulo izquierdo. PAAF: resultado no concluyente. Gammagrafía: nódulo hipocaptante izquierdo. Ante estos resultados se realiza resección quirúrgica (lobectomía izquierda total), que transcurre sin incidencias. Anatomía patológica: tejido parenquimatoso tímico con inclusión de glándula paratiroides encapsulada. Tras la intervención se mantiene tratamiento sustitutivo con levotiroxina precisando aumento de dosis hasta 100 mcg/día para mantenerse eutiroidea. Actualmente se encuentra asintomática.

Conclusiones:

El timo intratiroideo debe ser incluido en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo en la infancia. Los hallazgos ecográficos característicos y la ausencia de aumento de tamaño son las claves para su diagnóstico de sospecha. Sin embargo, a pesar de su naturaleza benigna y autolimitada, ante un nódulo tiroideo de etiología incierta, siempre que las pruebas diagnósticas no puedan excluir malignidad, es necesario realizar exéresis quirúrgica.

Crecimiento

P1d2d3-127

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A HORMONA DE CRECIMIENTO. NUEVA MUTACIÓN EN EL RECEPTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

M.C. De Mingo Alemany, N. Pons Fernández, B Cremales Romero, E. Verdejo Giménez, JA Cerón Pérez, F. Moreno Macián

Hospital La Fe, Valencia

Introducción:

El síndrome de Laron es una enfermedad extrema-

damente rara. Está causado por una anomalía en el gen que codifica el receptor de la hormona de crecimiento (GHR) localizado en 5 p14-p12. Tiene una herencia autosómica recesiva, por alteraciones en homocigosis o heteroicigosis compuesta. Estos pacientes presentan un profundo déficit de estatura que oscila entre -4 y -11.5 DE por debajo de la media, así como determinadas anomalías fenotípicas y riesgo de hipoglucemias.

Caso clínico:

Paciente de 1 año, de origen marroquí remitido para valoración de talla. Talla siempre por debajo de P3 con aplanamiento de la curva desde los 9 meses. Antecedentes familiares de consanguinidad. Talla diana 169cm.

Exploración física:

Peso 7.8 Kg (P 0.28, -2.77 DE), Talla 63.8 cm (P0, -5.9 DE), PC 46 (P5, -1.64 DE). Frente olímpica, raíz nasal hundida, pelo ralo. Micropene, testes en bolsas, bolsas hipoplásicas.

Analíticas:

Fecha	Glucosa (mg/dl)	GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP3 (microg/ml)
18/01/11	59	40.9	<1.3	<0.5
22/03/11	61	23.30	1.50	<0.5

Test de generación de IGF1 (tras 7 días de tratamiento con GH):

	GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP3 (microg/ml)
Basal	39.90	<1.5	<0.50
Postestímulo	46.30	<1.5	<0.5

RM hipotálamo-hipofisaria:

Hipófisis de pequeño tamaño con adecuada diferenciación de neuro y adenohipófisis, tallo hipofisario centrado.

Estudio genético:

Secuenciación del gen GHR. Se encuentra un cambio A>G en homocigosis en el codón 575 (exón 6) que da lugar al cambio aminoacídico p.Tyr192Cys. Actualmente el paciente tiene 2.4 años, talla 70 cm (P0, -7.04 DE), velocidad de crecimiento 1.86 cm/año. Está pendiente de iniciar tratamiento con IGF1 recombinante humana.

Discusión:

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de Laron que presenta una mutación en homocigosis en el exón 6 del gen GHR no descrita previamente. Se han descrito más de 70 mutaciones desde delecciones a mutaciones puntuales (mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, de empalme y dominantes negativas). La mayoría afectan al dominio extracelular del receptor (codificado en los exones 3-7). Algunos autores sugieren que pueda existir una correlación genotipo-fenotipo que permita explicar el amplio espectro clínico de estos pacientes. La mayoría de mutaciones en homocigosis ocasionan deficiencia extrema de IGF1.

P1d2d3-128**¿QUÉ HAY DETRÁS DE UNA SOSPECHA CLÍNICA DE GH BIOLÓGICAMENTE INACTIVA?**

A.Eguiguren Rodriguez⁽¹⁾, G.Grau⁽¹⁾, A.Vela⁽¹⁾, A.Rodríguez⁽²⁾, I.Rica⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Cruces, ⁽²⁾ Hospital de Mendaro. Bizkaia

La GH biológicamente inactiva (GHBI) es la última indicación de tratamiento con GH incluida en nuestra comunidad, en base a estos criterios: Talla<-2SDS y/o 2SDS inferior a talla diana; VC

Objetivos:

Analizar las características clínico-analíticas de pacientes controlados en un hospital terciario en los que clínicamente se sospechó una GHBI, desde el año 2008. Describir la proporción final de diagnósticos positivos y la evolución posterior de los pacientes.

Pacientes y metodología:

Hemos sospechado el diagnóstico en 24 pacientes [33,3% niñas; 95% prepuberales; antropometría neonatal normal; talla diana-SDS media:-1±0,8 (4 pacientes con TBF)]. Variables estudiadas: VC-SDS; Talla-SDS; Peso-SDS; Diferencia entre Edad cronológica y EO (EC-EO); IGF1-SDS para edad e IGFBP-3 (IMMULITE). Metodología del test de generación: extracción de IGF1 basal y tras 5 días de tratamiento con GH (dosis: 0,035 mg/kg/día). Con los resultados del test y la evolución posterior de los pacientes hemos establecido 3 subgrupos: patología no confirmada, GHBI y déficit de IGF-1. Soporte estadístico SPSS18.

Resultados:

Diagnósticos: GHBI en 13 pacientes /déficit de IGF1 en 2 pacientes/ no patología demostrada en 9 pacientes (4 tuvieron IGF1 basal normal en día del test y 5 normalizaron espontáneamente la VC e IGF1). Del subgrupo con GHBI, 5 pacientes llevan 1 año en tratamiento con GH. La proporción de IGF1<

-2 SDS es mayor en el subgrupo con diagnóstico de GHBI (61,5% vs 11,1%; Test exacto de Fisher, p=0,031). El valor medio de IGF-BP3 fue inferior en este subgrupo (2,6±0,7 vs 3,6±0,88; U-Mann Whitney, p=0,029). No hemos encontrado otras diferencias (% de IGF1<-1SDS, edad cronológica ó datos clínicos previos) que permitan diferenciar ambos subgrupos.

Conclusiones:

El diagnóstico de GHBI se ha mantenido solo en la mitad de los casos en los que hubo una sospecha durante el seguimiento. En un contexto clínico compatible, un nivel de IGF1<-2 SDS con un valor disminuido de IGF-BP3, parecen los criterios analíticos que con mayor frecuencia se relacionan con esta entidad clínica.

P1d2d3-129**HEPATOPATÍA Y DÉFICIT DE HORMONAS HIPOFISARIAS.**

J. Cruz Rojo, J. Sánchez del Pozo, L. Garzón Lorenzo, M.T. Santos-García Cuellar, Á. Pérez Díaz, M.E. Gallego Gómez

Endocrinología Pediátrica, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Presentamos el caso de una adolescente de 16 años y 7 meses diagnosticada e intervenida a los 2 años y 6 meses de un craneofaringioma supraselar. Como secuelas de dicha intervención, la niña presenta los siguientes déficits hormonales:

1) Déficit de GH: diagnosticado por valores de IGF1 y BP3 persistentemente disminuidos desde la cirugía y por GH tras estímulo inferior a 0,05 ng/ml. A pesar de esto, ha mantenido buena velocidad de crecimiento y ha alcanzado una talla final igual a la diana.

2) Déficit de TSH tratado desde el postoperatorio inmediato (dosis actual 200 mcg/día).

3) Déficit de ADH.

4) Déficit de FSH/LH: tratado inicialmente con valerato de estradiol, y en la actualidad con parches dérmicos de estrógenos y progesterona vaginal. Asociado a los déficits hormonales presenta hepatopatía diagnosticada a los 4 años y 2 meses, a raíz de hipertransaminasemia. Actualmente está en fase de cirrosis con hipertensión portal y RMN-Abdominal compatible con esteatosis severa. La biopsia hepática muestra hepatopatía crónica con septos completos y esteatosis masiva (80%) con mínima esteatohepatitis asociada. Asocia también obesidad leve-moderada, hiperuricemia e hiperinsulinismo (glucemias normales en SOG). Como

Características globales de la muestra (x±DE).

	DIA DE PRUEBA DE GH	DIA DE TEST DE GENERACIÓN
EDAD (años)	7,9±3,2	10,1±3,4
TALLA-SDS	-2,8±0,71	-2,8±0,74
PESO-SDS	-1,9±0,69	-1,8±0,55
VC-SDS	-2,8±1,95	-2,3±1,4
EC-EO (años)	2,2±0,9	2,5±1,1
IGF1-SDS	-2,1±0,76	-1,79±0,82
IGF-BP3 µg/ml	2,8±1	2,9±0,8

tratamiento de la esteatosis recibe metformina y suplementos de vitamina E.

En resumen se trata de una adolescente con un déficit de GH de 14 años de evolución no sustituido, que ha desarrollado una cirrosis hepática con muy mala respuesta a las medidas farmacológicas y de estilo de vida instauradas (dieta, ejercicio, metformina, vitamina E). Creemos que en la patogenia de dicha hepatopatía ha influido de forma muy significativa el déficit de GH (y consecuentemente de IGF-1 y BP3) de más de una década de duración. Actualmente, se ha iniciado tratamiento con GH mediante uso compasivo, dado que existen casos descritos en la literatura de mejoría de la esteatosis hepática en pacientes con déficit de GH tras la sustitución de dicha hormona.

P1d2d3-130

CONTROL EVOLUTIVO EN C.I.R. TRATADOS CON rHGH EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

M.C. Ontoria Betancort, M. López García, J.L. Castellano Pérez, M.I. García Camiñas, J.P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Introducción:

El objetivo del tratamiento con rHGH en los niños con talla baja, nacidos PEG y sin recuperación del crecimiento, es restaurar el mismo lo más próximo a la población de referencia o lo más cercano a la zona diana (parental).

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes en tratamiento con rHGH diagnosticados de C.I.R. sin recuperación de la talla a los 4 años de edad, en los últimos 5 años. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0.

Resultados:

Desde octubre de 2007 a enero de 2012 se siguió evolutivamente 33 pacientes, que representa el 42% del total de pacientes tratados con rHGH en nuestro Servicio durante dicho período. El 71,9 % eran mujeres y el 28,1 % varones. Edad gestacional: 31-41 semanas. Peso al nacimiento: $-2,3 \pm 1$ DE. Longitud al nacimiento: $-2,7 \pm 0,8$ DE. I. Al inicio del tratamiento: Edad: $6,2 \pm 2,2$ años. Talla: $-3,15 \pm 0,6$ DE. Edad ósea: $1,3 \pm 1$ año inferior a la edad cronológica. Diferencia talla diana – talla inicial: $2 \pm 0,8$ DE. Talla media parental: $160,7 \pm 7,5$ cm. II. Evolución (tiempo de tratamiento: 6 meses - 4 años): talla evolutiva $-2,01 \pm 1,16$ DE. Incremento de talla (talla evolutiva – talla inicial) $1 \pm 0,6$ DE ($p < 0,001$). Aproximación de la talla evolutiva a la talla diana $0,7 \pm 1,4$ DE ($p < 0,001$). Dosis de tratamiento: 30 – 50 mcg/Kg/día. No se observó ninguna incidencia reseñable durante el tratamiento.

Conclusiones:

Las diferentes variables analizadas en este estudio relacionadas con el crecimiento en pacientes C.I.R. tratados con rHGH alcanza los objetivos propuestos al inicio del tratamiento: 1. Ritmo de crecimiento: recuperación de la talla, aproximación a la talla diana, talla en rango poblacional ($> P 3$). 2. Optimizar la dosis de tratamiento (30-50 mcg/Kg/día). 3. No efectos adversos clínico-analíticos.

P1d2d3-131

EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) DURANTE TRES AÑOS EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL (PEG) MEJORA LOS COCIENTES DE RIESGO ATROGÉNICO.

M. Güemes Hidalgo⁽¹⁾, N. Fernández de Larrea Baz⁽²⁾, C. Villalba Castaño⁽¹⁾, M. T. Muñoz Calvo⁽¹⁾, J. Argente Oliver⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Crecimiento y Metabolismo, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁽²⁾ Agencia Laín Entralgo, Consejería de Salud de La Comunidad de Madrid

Introducción:

Diversos estudios han demostrado la asociación entre niños PEG y disminución de la sensibilidad a la insulina, e incluso el desarrollo de DM tipo 2, dislipemia y otros factores de riesgo cardiovascular en la edad adulta.

Objetivo:

Analizar la seguridad del tratamiento con GH durante 3 años en niños PEG seguidos a lo largo del período comprendido entre 2003 y 2011, determinando su influencia sobre la maduración ósea, el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos, el perfil tiroideo y la tensión arterial.

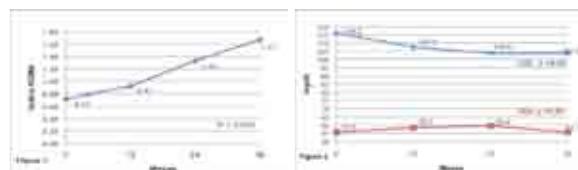
Metodología:

Se estudiaron retrospectivamente los datos analíticos de 52 pacientes PEG (29 niñas y 23 niños) tratados con GH (dosis media: 0,035 mg/Kg/día, vía subcutánea), evaluándose los siguientes parámetros: edad ósea (Greulich & Pyle), glucemia, insulinemia, índice HOMA, hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico, T4L y tensión arterial.

Resultados:

La edad media de la cohorte estudiada fue de $5,9 \pm 2$ años, con unos parámetros analíticos y tensionales pretratamiento dentro de la normalidad. El tratamiento con GH determinó un incremento significativo de la velocidad de crecimiento ($p < 0,001$), junto con una aceleración significativa de la maduración ósea ($p < 0,001$), permaneciendo dentro de los límites de la normalidad. Ello se acompañó de un aumento progresivo de los niveles de glucemia

en ayunas, HbA1c ($p<0,05$ en ambos), insulina basal e índice HOMA ($p<0,001$ en ambos) (figura 1). Por el contrario, no se objetivaron cambios significativos en los niveles de colesterol total, triglicéridos, T4L ni en la tensión arterial. Sí se constató un cambio significativo en el descenso de C-LDL ($p<0,05$) y en el aumento de C-HDL (figura 2). Asimismo, los cocientes colesterol total/C-HDL y C-LDL/C-CHDL descendieron de forma significativa ($p<0,05$ y $p<0,001$, respectivamente).



Conclusión:

El tratamiento con GH, además de promover el crecimiento físico en pacientes PEG, genera una cierta resistencia a la acción de la insulina, y una mejoría de los cocientes de riesgo aterogénico a lo largo del seguimiento tras tres años de terapia. Estos hechos requieren una especial valoración en la pubertad y cuando el paciente alcance su talla adulta.

P1d2d3-132

EVOLUCIÓN DE UNA COHORTE DE NIÑOS PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO. ANÁLISIS A UN AÑO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

J.P. López Siguero⁽¹⁾, M.J. Martínez-Aedo⁽¹⁾, J.A. Bermudez⁽²⁾, N. Cabrinety⁽³⁾, J.L. Lechuga⁽⁴⁾, J. Bosch⁽⁵⁾, R. Espino⁽⁶⁾, A. Gutierrez⁽⁷⁾, F. Macías⁽⁸⁾, M. Nuñez⁽⁹⁾, B. De Gregorio⁽¹⁰⁾ y Grupo colaborativo

⁽¹⁾ Materno-Infantil, Málaga. ⁽²⁾ Macarena, Sevilla. ⁽³⁾ Sagrado Corazón, Barcelona. ⁽⁴⁾ Puerta del Mar, Cádiz. ⁽⁵⁾ Arrixaca, Murcia. ⁽⁶⁾ Jerez, Cádiz; ⁽⁷⁾ Badajoz. ⁽⁸⁾ Arnau de Vilanova. ⁽⁹⁾ Valme, Sevilla. ⁽¹⁰⁾ Ntra Sra de Meritxell, Andorra

Se presentan los resultados de eficacia y seguridad de un análisis intermedio (primer año) del estudio observacional multicéntrico (SGA 27143) sobre una cohorte de niños pequeños para su edad gestacional (PEG) tratados con GH.

Objetivos:

1.- Estudiar cambios en la sensibilidad insulínica que pudieran aumentar el riesgo de diabetes tipo 2, así como otros factores de síndrome metabólico.

2.- Describir cambios auxológicos tras el tratamiento con GH.

Metodología:

Estudio observacional, no aleatorizado, de un solo

brazo, abierto y ambispectivo de una cohorte de sujetos PEG tratados con GH de acuerdo a los criterios de inclusión del Ministerio de Sanidad.

Sujetos:

Cohorte de 230, de los que 206 fueron evaluables: todos ellos para análisis de seguridad (al menos tratados con una inyección) y 92 (55,4% varones) para análisis completo (cumplido un año de tratamiento).

Variables:

Datos demográficos: Edad, sexo, PRN, LRN, EG, Talla diana. **Auxológicas:** Talla, Velocidad de crecimiento, Peso, Estadio puberal, Edad ósea, Perímetro de la cintura (PC) y Tensión arterial (TA). **Bioquímicos:** Generales, lípidos, insulina, T4 libre, IGF-I, HOMA-IR.

Análisis estadístico:

descriptivo con datos expresados como medias, DS y SDS. Comparación de medias.

Resultados:

Inicio de terapia a los 7,3 (2,65) años con talla de -2,97 sds. EG: 37,5(3,3) semanas, PRN: 2140 g .LRN: 43,15 cm (4,01). La altura aumentó de -2,97 a -2,25 sds (ganancia 0,72). VC: 8,7 cm al año (2,96 sds). El cociente EO/EC aumentó de 0,70 (0,18) a 0,78 (0,16). No modificaciones para el Peso, Estadio puberal (95% en estadio I basal y 90,6% al año), PC y TA.

El HOMA-IR se incrementó desde 1,34 (1,12) a 1,90 (1,76), con ganancia de 0,56 (1,49). No hubo modificaciones del resto de los parámetros metabólicos.

Efectos adversos:

4 sujetos. Tiroiditis (1), Ansiedad (1), Picor en zona de inyección (1) e Hipertransaminasemia (retirada la GH) (1).

Conclusiones:

1.- La GH estimula el crecimiento en niños PEG sin avance relevante de la edad ósea.

2.- El tratamiento muestra un buen perfil de seguridad, salvo por el aumento del HOMA-IR, que precisa un seguimiento a largo plazo.

P1d2d3-133

ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) BIOSIMILAR EN NIÑOS PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL

M.J. Alcázar Villar, M. J. Rivero Martín, C. Navarro Moreno, M. Sanz Fernández

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Introducción:

En 2003 la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) aprobó el tratamiento con GH para niños pequeños para edad gestacional (PEG) no sindrómicos, que a los 4 años presentan una talla por debajo de 2.5 DS (más de 1DS por debajo de la talla media parental) y sin crecimiento recuperador (velocidad de crecimiento menor de 0.5 DS). La dosis recomendada es de 0.035 mg/kg/día.

Objetivo:

analizar los resultados del tratamiento con GH biosimilar en nuestra población de niños PEG.

Material y métodos:

Analizamos en 12 pacientes: sexo, tipo de gestación (única o múltiple), edad gestacional (EG), peso y talla al nacimiento (PRN,TRN), edad de inicio del tratamiento, dosis administrada, velocidad de crecimiento (VC) antes, al año y a los 2 años de tratamiento, edad ósea, y efectos secundarios.

Resultados:

Proporción varones/niñas 1:2. El 33% de los niños procedían de embarazos gemelares, siendo el otro gemelo de talla normal. Mediana EG: 37 semanas (C1:35, C3:39) Media de PRN: -2,02 DE (DE:0,56), Media de TRN: -3,11 DE (DE:1,6). Edad media de comienzo de tratamiento: 5.69 años (DE 2.09). Dosis media de inicio: 0,032 mg/kg/día (DE:0,0035). VC previa al tratamiento: 6,02 cm (DE: 1.11) VC al año: 8.6 cm (DE 1.19)(P 98.5 DE:3.27). VC a los 2 años: 7.78 (DE 0.2). El 84% de los pacientes llevaba un año de tratamiento y el 16% dos. Ganancia de talla media al año: 0,7 DE (DE: 1.17). Sólo se encontró la edad ósea retrasada en uno de los pacientes.

Efectos secundarios:

Uno de los pacientes precisó sustitución del biosimilar por otra presentación con dispositivo de aguja oculta por fobia a las agujas. El 18% (2) de los pacientes presentaron efectos secundarios que consideramos leves: uno hipotiroidismo y otro hipercolesterolemia leve. Un paciente presentó aumento de la hipermetropía y en otro el aumento de IGF1 durante el tratamiento obligó a disminuir la dosis de GH.

Comentarios:

Aunque la muestra analizada es de pequeño tamaño se observa recuperación de talla el primer año de tratamiento. La dosis media al inicio del tratamiento fue menor de lo recomendado, con media de VC el primer año en P98,5 (DE: 3,27).

P1d2d3-134

ESTUDIO RETROSPETIVO DE UNA COHORTE DE PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA TRATADOS CON GH. ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

R. Monné Gelonch, M. Olona Cabaces, M. Escolà Llop

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

Objetivo:

Describir las características de una muestra de 64 pacientes que han recibido tratamiento con hormona de crecimiento (GH) y analizar las variables que podrían influir en la respuesta al tratamiento.

Métodos:

Estudio observacional de tipo retrospectivo de los pacientes tratados con GH en el Servicio de pediatría del Hospital durante los últimos 14 años y que cumplen criterios de tratamiento con GH según el Comité Asesor de GH. Se analizan los siguientes parámetros: prematuridad, pequeño para la edad gestacional(PEG), talla baja familiar, alteración de la resonancia nuclear magnética (RNM), alteración genética, retraso en la edad ósea, pico de GH a un estímulo, niveles basales de IGF-1 y la edad al inicio del tratamiento. Estudio de los pacientes que han finalizado el tratamiento. Consideramos que hay respuesta al tratamiento si la talla final es ≥ -2 SD o \geq a su talla diana. Se analizan las diferencias entre la cohorte que ha respondido al tratamiento y la que no. Análisis estadístico: para la comparación de grupos se ha utilizado la prueba de la Ji al cuadrado para variables categóricas y la U de Mann Whitney para variables continuas. El nivel de significación aceptado $p\leq 0,05$.

Resultados:

De los 64 pacientes estudiados 46 (71,9%) son de sexo masculino, 25 (31,9%) tienen antecedente de PEG y 16 (25%) de talla baja familiar. Un 21,8% de pacientes tiene RNM patológica; de estos un 42,8% tienen IGF 1 bajo respecto un 23,7% en los que tienen RNM normal, aunque la diferencia no es significativa. De los pacientes revisados, 19 (31,6%) han finalizado su crecimiento. En 12 (63,1%) se ha objetivado respuesta al tratamiento. Se ha hallado asociación entre la edad de inicio y la respuesta al tratamiento ($11,1\pm 3$ vs $14,1\pm 2$; $p=0,02$).

Conclusiones:

El porcentaje de niños tratados con GH es mayor que el de niñas. Es frecuente que los niños tratados con GH tengan antecedente de talla baja familiar y/o PEG. La RNM patológica se asocia a bajos niveles de IGF1. De los factores analizados que pueden influir en la respuesta al tratamiento, el único que ha resultado significativo es el inicio precoz.

P1d2d3-135

UNA CAUSA DE TALLA BAJA DE INICIO PRENATAL

S. Ortigosa Gómez, V. Seidel Padilla, G. Aznar Lain,
M.A. López Vilchez, M. Bonet Alcaina

Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona

Introducción

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) incluye diversas causas que pueden conllevar talla baja, algunas de ellas de origen genético. El síndrome de Silver-Russell (SSR) es de las más conocidas, pero existen causas más excepcionales que también requieren estudio genético.

Caso clínico

Niño de 3 años y 9 meses en seguimiento por CIR sin crecimiento recuperador.

Antecedentes:

Primera gestación controlada. Cesárea a las 33 semanas por CIR severo. PN 1.045 g (-3,31 DE), longitud 37 cm (-3,88 DE), PC 29 cm (-2 DE). Hipoglucemias primeras horas de vida. CIA tipo *ostium secundum* con cierre espontáneo a los 7 meses. Trastorno de aprendizaje. Talla media parental -0,7 DE.

Exploración física:

Peso 11 kg (-2,25DE), Talla 88 cm (-3,47DE), PC 47,8 cm (-2,4DE). Cara triangular, frente prominente, microretrognatia, filtro amplio, labio superior fino, punta de nariz bulbosa, orejas de implantación algo baja, clinodactilia bilateral Vº dedo, surco palmar transverso único derecho y testes en ascensor. Estudio básico de talla baja normal excepto IGF-I <25 ng/ml. Cariotipo: 46,XY. Edad ósea igual a edad cronológica. Ante la sospecha de SSR se realiza estudio genético descartándose las 2 causas moleculares más frecuentes: hipometilación en H19 (región 11p15.5) y disomía uniparental materna del cromosoma 7, por lo que se prosigue realizando MLPA de microdelecciones y regiones subteloméricas resultando normales. Finalmente el array de SNP 6.0 muestra delección de 3,68 Mbp en 10q 26.13-26.2. Se solicita tratamiento con rhGH por CIR sin crecimiento recuperador. La delección subterminal en el brazo largo del cromosoma 10 presenta características clínicas que se solapan con el SSR: retraso de crecimiento pre y postnatal, cara triangular, frente prominente, labio superior fino y clinodactilia de V's dedos. Otros casos publicados, de mayor tamaño, presentan además microcefalia, problemas genito-urinarios, retraso psicomotor y problemas de comportamiento.

Conclusiones

- El diagnóstico etiológico de CIR es difícil debido a las múltiples causas que pueden producirlo.

- Destacar la importancia de la valoración por parte de genética clínica de los CIR sin crecimiento recuperador para su mejor filiación.

- El correcto diagnóstico etiológico del CIR permitirá valorar de manera más objetiva la respuesta al tratamiento con rhGH.

P1d2d3-136

ESTUDIO COMPARATIVO DE EFICACIA DE DOS TIPOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO: BIOSINTÉTICA Y BIOSIMILAR

I. López Martínez, I. Rincón Mantilla; A. Sangil González; C. Moreno Cantó; E.I. Caballero Fernández; A. Domínguez García; S. Quinteiro González

Hospital Universitario Insular Materno-infantil, Gran Canaria

El biosimilar de la hormona de crecimiento (GH) está comercializado en España desde 2007 y es escasa la literatura que lo compara con la hormona de crecimiento biosintética.

Objetivo:

Comparar la eficacia y seguridad de GH biosimilar (grupo A) y biosintética (grupo B) tras un año de tratamiento en un grupo de pacientes diagnosticados de déficit de GH.

Metodología:

Estudio observacional retrospectivo no aleatorizado que compara un grupo A (n=15) y un grupo B (n= 16), todos ellos pacientes diagnosticados de déficit aislado idiopático de GH demostrado con dos pruebas dinámicas (ejercicio y clonidina) con una respuesta menor de 10 ng/ml. Se han considerado como variables independientes: edad, sexo, talla, dosis de GH y edad ósea. Como variable dependiente: velocidad de crecimiento (VC) al año de tratamiento (EO). Los datos han sido analizados con t-student para muestras independientes o su equivalente no paramétrico de Mann-Whitney y test de independencia de chi-cuadrado. Nivel de significación: 0,05.

Resultados:

Edad de inicio del tratamiento: 10,02 (3.5) años en el grupo A y de 9.85 (3.36) años en el B con una talla media en SDS al inicio de -2,79 (0.89) para el grupo A y de -2.80 (0.8) para el B. La distribución por sexos fue semejante en ambos grupos. La dosis media en el grupo A fue de 32,49 (4,33) microgramos/K/día y para el B de 35 (4,33) microgramos. La edad ósea, talla diana, evolución de la talla, VC y la relación edad ósea-cronológica se exponen en la tabla 1. No se han observado efectos adversos en ninguno de los grupos.

Conclusiones:

No se han encontrado diferencias en cuanto a eficacia de acción y seguridad en ambos grupos.

	Biosimilar		Biosintética	
	Inicio	Al año	Inicio	Al año
Talla diana SDS	-0,77		-1,12	
Talla SDS	-2,79 +/- 0,89	-2,17 +/- 0,75	-2,80 +/- 0,8	-2,19 +/- 0,99
Vel. crecimiento SDS	3,5 +/- 1,59 -2,61	8,19 +/- 2,44 3,49	2,93 +/- 1,37 -3,33	7,89 +/- 2,01 3,12
Edad ósea	8,23	8,67	7,2	8,17
Edad ósea/edad cronológica	0,82	0,79	0,73	0,75

P1d2d3-137

ESTUDIO DE PARÁMETROS DE RIESGO METABÓLICO EN PACIENTES CON RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y SU RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

A.Rodríguez Estevez⁽¹⁾, C. Fernandez Ramos⁽²⁾, L. Martínez-Indart⁽³⁾, I. Ríos Orbañanos⁽¹⁾, B. Pacho del Castaño⁽¹⁾ y Grupo de Endocrinología Pediátrica de CAV: I. Rica Etxebarria⁽¹⁾, A. Vela de Sojo⁽¹⁾, G. Grau Bolado⁽¹⁾, F.J. Nuñez Rodríguez⁽²⁾, I. Díez López⁽⁴⁾; A. Sarasua Miranda⁽⁴⁾; E. Artola Aizalde⁽⁵⁾, V. Cancela Muñiz⁽⁵⁾, E. Blarduni Cardón⁽⁶⁾, A. Eguiguren Rodríguez⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica-Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, ⁽²⁾ Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, ⁽³⁾ Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, ⁽⁴⁾ Hospital Universitario de Álava, Vitoria, ⁽⁵⁾ Hospital Universitario de Donostia, Donosti, ⁽⁶⁾ Hospital de Zumárraga, Zumárraga, ⁽⁷⁾ Hospital de Mendaro, Mendaro

Objetivos:

Analizar los parámetros de riesgo metabólico en la población con Retraso del Crecimiento Intrauterino (RCIU) al inicio y durante el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) de nuestra Comunidad Autónoma.

Pacientes y Metodología:

Estudio retrospectivo de los pacientes RCIU de nuestra Comunidad en tratamiento con GH. Fuente: formularios del Comité Asesor del Servicio de Salud. Establecimos 2 grupos en función del HOMA-IR (\leq o $>$ 3.16). Se evaluaron otros parámetros de riesgo metabólico: HDL-C, Triglicéridos (TG), Tensión Arterial Sistólica (TAs) y Diastólica (TAd) y la dosis de GH. Las variables categóricas se han descrito mediante porcentajes y las variables continuas mediante medias y desviaciones típicas. La comparación de diferentes variables y el HOMA <3.16 y >3.16 se ha realizado mediante la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney.

Resultados:

76 pacientes (43 V, 45 M). Longitud nacimiento 42.9 \pm 4.3 cm (-2.8 \pm 1.2) y Peso nacimiento 2067,9 \pm 680gr (-2.1 \pm 0.7DE). 31% eran pretérminos (<37 s). El grupo de pacientes con HOMA-IR $>$ 3.16 se duplicó durante

el tratamiento con GH (tabla 1). Los RCIU con HOMA-IR \leq 3.16 tenían una media de IGF-1 menor (tabla 2) tanto al año como a los 4 años de tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa; y era independiente del estadio puberal (prepúber/púber). A lo largo del seguimiento el porcentaje de RCIU que iniciaron pubertad fue aumentando: 5.7%, 14.8% y 58.8% al inicio, 1 año y 4 años de GH. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el HOMA-IR al año y 4º año de tratamiento con el resto de parámetros estudiados.

HOMA-IR	% Inicio n=74	% 1º año n=76	% 4º año n=16
\leq 3.16	89.2	75	75
$>$ 3.16	10.8	25	25

HOMA-IR	IGF-1 1º año (ng/ml)	IGF-1 4º año (ng/ml)
\leq 3.16	240 \pm 91*	375 \pm 123**
$>$ 3.16	351 \pm 177*	541 \pm 59**

$p=0.022^*$; $p=0.040^{**}$

Conclusiones:

El grupo RCIU con HOMA-IR $>$ 3.16 se duplicó al año de tratamiento con GH, siendo este parámetro de riesgo metabólico el único que hemos encontrado alterado. Este grupo presentaba asimismo unos valores de IGF-1 superiores al grupo con HOMA-IR \leq 3.16.

P1d2d3-138

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EL PERÍODO 2008-2011 EN UN SERVICIO DE PEDIATRÍA DE RECIENTE CREACIÓN

I. Mulero Collantes, E. Santamaría Marco, J. C. Hernando Mayor

Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid

Introducción:

Existen diversos datos sobre los efectos de la GH en diversas patologías y diferencias en los resultados obtenidos en la ganancia de talla.

Objetivos:

Conocer las características clínicas más relevantes y la respuesta al tratamiento con GH en nuestra serie de pacientes.

Materiales y métodos:

Se presentan 19 pacientes en tratamiento con rhGH iniciado durante este periodo y se valoran sus velocidades de crecimiento pre/post-tratamiento así como sus peculiaridades clínicas.

Resultados:

1) Déficit clásico GH: 12 pacientes (8 niñas/4 niños), origen hindú y ruso de dos pacientes (adopción in-

ternacional). Hallazgos en RMN: hipoplasia hipofisaria (3 casos), un caso de neurohipófisis ectópica relacionado con alteración en la línea media (fisura palatina y labio leporino), y una aplasia hipofisaria con neurohipófisis ectópica en relación con un pan-hipopituitarismo. Un caso era además CIR (trillizo, PRN 1.120gr, TRN 31,5cm, 34 SEG). Mejoría media de talla de +1,02 DS el primer año.

2) Síndrome de Turner (2 pacientes): Una de ellas asociaba *H.pylori* de difícil erradicación. La otra asociaba obesidad, insulinorresistencia, hipertransaminasemia y esteatosis hepática, con diagnóstico tardío (11 años) y origen dominicano. Mejoría de talla de +0,09 DS el primer año.

3) Alteraciones del gen SHOX (1 paciente): Fenotipo peculiar en madre y niño (síndrome de Leri-Weill). Anomalía de Madelung en Rx edad ósea. Mejoría de +1,58 DS al año.

4) CIR (3 casos): En RMN de uno de ellos, quiste aracnoideo en cisura coroidea derecha. Mejoría de talla de +0,52 DS el primer año.

5) TBI (1 caso): Mejoría de talla +0,66 DS al año de tratamiento.

	Talla pre-tto.	Talla post-tto.	V. crecim. pre-tto.	V. crecim. post-tto.
Déficit GH				
♀, 3a 6m	-3,5 DS	-2,45 DS	-0,89 DS	+3,89 DS
♀, 2a 8m	-4,1 DS	GH inciada en octubre de 2011		-3,94 DS
♂, 9a	-3,16 DS	-2,65 DS	-0,61 DS	+2,57 DS
♀, 7a 3m	-3,18 DS	-2,04 DS	-0,98 DS	+6,61 DS
♀, 4a 11m	-3,66 DS	1º Año: -3,03 DS 2º Año: -3,03 DS 3º Año: -2,76 DS	-0,85 DS	1º Año: +2,18 DS 2º Año: +0,04 DS (En tto con Atomoxetina un año) 3º Año: +0,04 DS
♂, 4a 3m	-2,55 DS	-2,12 DS	+1,66 DS	+0,99 DS
♂, 9a 5m	-3,21 DS	+0,78 DS	+2,01 DS	+2,95 DS
♂, 12a 8m	-2,69 DS	-2,11 DS	-2,32 DS	+1,76 DS
♀, 11a 3m	-2,75 DS	1º Año: -1,72 DS 2º Año: -1,54 DS 3º Año: -1,53 DS	-1,26 DS	1º Año: +3,11 DS 2º Año: -1,43 DS 3º Año: +0,22 DS
♀, 11a 10m	-3,1 DS	-2,36 DS	-2,26 DS	+3,18 DS
♀, 8a 9m	-2,96 DS	-2,28 DS	-0,59 DS	+1,66 DS
♀, 5a 7m	-3,77 DS	1º Año: -3,24 DS 2º Año: -3,02 DS 3º Año: -2,57 DS	-0,47 DS	1º Año: +1,27 DS 2º Año: +2,32 DS 3º Año: +0,68 DS
Sd. Turner				
♀, 12a	-2,5 DS	-2,72 DS	-4,53 DS	-0,67 DS
♀, 6a 1m	-2,11 DS	-1,8 DS	+0,07 DS	+1,74 DS
CIR				
♂, 4a 6m	-2,89 DS	-2,2 DS	-0,12 DS	+3,9 DS
♂, 4a 1m	-3,1 DS	-2,67 DS	-0,16 DS	+1,09 DS
♂, 7a 3m	-2,6 DS	-2,14 DS	-1,08 DS	+3,01 DS
Alt. Gen Shox				
♂, 5a 4m	-2,71 DS	1º Año: -1,13 DS 2º Año: -1,04 DS 3º Año: -0,70 DS	-0,81 DS	1º Año: +5,1 DS 2º Año: +0,31 DS 3º Año: +2,42 DS
TBI				
♂, 12a 9m	-1,98 DS	-1,32 DS	-0,25 DS	+2,03 DS

Conclusiones:

Todos los casos del 1 al 4 cumplen criterios de tratamiento con GH indicados por el Comité Nacional/Autonómico según el momento. Importante señalar la limitación en la valoración de la población inmigrante y/o adoptada, debido a la utilización de gráficas españolas. Hallazgos patológicos en RMN en el 41% de los pacientes con déficit de GH de nuestra serie. Importancia de la exploración física (acor-

tamiento rizomiélico de EESS en familiares, fenotipo Turner...) y de la patología asociada (alteraciones anatómicas, obesidad, resistencia insulínica...). La mejoría de talla tras el comienzo de la GH depende de muchos factores: diagnóstico inicial, edad de inicio del tratamiento, patología asociada, etc.

P1d2d3-139

GH BIOLÓGICAMENTE INACTIVA ASOCIADA A SÍNDROME DE NOONAN

C. de Lamas Pérez⁽¹⁾, B. Huidobro Fernández⁽²⁾, C. Quinteiro García⁽³⁾, A.B. Martínez López⁽²⁾, A. Rodríguez Sánchez⁽²⁾; M.D. Rodríguez Arnao⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico de Salamanca; ⁽²⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid ⁽³⁾ Unidad de medicina molecular - FPGMX, Complejo hospitalario universitario de Santiago de Compostela; Santiago de Compostela

Introducción:

El síndrome de Noonan afecta a uno de cada 1.000-2.500 recién nacidos vivos; relacionado, aunque no siempre, con mutaciones en el gen PTPN11. Se caracteriza por la presencia de un fenotipo especial con hipogonadismo hipergonadotropo, malformaciones cardíacas, talla baja y afectación ósea.

Objetivos:

Presentación de un caso de síndrome de Noonan en el que se asocia talla baja por GH y su evolución durante 5 años.

Caso clínico:

Niño de 3 años y 4 meses que acude para valoración de talla baja observada desde siempre, con disminución de la velocidad de crecimiento durante los últimos meses.

Antecedentes personales y familiares:

Embarazo controlado de curso normal; peso al nacimiento: 3.400 g (+0DE); talla genética 181,5 cm (+0,65DE). Orquidopexia bilateral a los dos años. Exploración física: peso 14,2 Kg (-0,76DE), talla 90,5 cm (-2,29DE). Dismorfia facial con anteversión e implantación baja de los pabellones auriculares, eutiroideo. Genitales masculinos de configuración normal en estadio I de Tanner; con testes en bolsas de unos 2 ml de volumen. Hemograma, bioquímica y estudio tiroideo: normales.

Estudio hormonal:

TSH 2,57uUI/mL (rango de normalidad 0,5-4,5), T4 libre 1,3 ng/dL (0,6-1,4), cortisol 9,7 ug/dL (5-25), GH respuesta a clonidina: pico 11,7 ng/mL (>10), IGF1 <25,0 ng/mL (49-289), IGFBP3 0,8 ug/mL (0,9-4,3); test de generación de IGF1: IGF1 103 ng/mL, IGFBP3 3,0 ug/mL. RMN craneal: normal. Edad ósea: 3 años. Cariotipo: 46XY. Estudio molecular

gen GH1: polimorfismo P1 en heterocigosis en el intrón IV; haplotipos H1/H11 en la región promotora proximal (madre H1/H14 y padre H11/desconocido), asociado el H11 con una disminución significativa (superior al 60%) en la expresión del gen. Estudio genético para síndrome de Noonan: mutación E76D (exón 3) en heterocigosis en gen PTPN11. Se inicia tratamiento con GH recombinante a los 4 años y 10 meses (0,28 mg/Kg/día). A los 8 años y 8 meses de vida: talla 132,5 cm (-0,13DE); peso 28,7 Kg (p30; -0,54DE); estadio I de Tanner.

Conclusiones:

Ante la presencia de talla baja en un paciente es necesario descartar siempre que la existencia de cualquier causa para la misma susceptible de ser tratada.

P1d2d3-140

REVISIÓN AUXOLÓGICA TRAS FINALIZAR EL TRATAMIENTO CON GH EN EL SÍNDROME DE TURNER

O.M. López Moreira, J. González González, S. Bernal Cerrato, J.A. Bermúdez de La Vega

Sección de Endocrinología de La UGC de Pediatría del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Introducción:

El síndrome de Turner (ST) se caracteriza por ausencia parcial o total de un cromosoma X que lleva una disgenesia gonadal y un fenotipo característico, entre los que destaca la talla baja.

Objetivos:

Análisis de parámetros clínicos y auxológicos así como las características del seguimiento, tratamiento con GH y la respuesta a éste.

Material y métodos:

Estudio observacional retrospectivo de 24 pacientes con diagnóstico genético de ST y que en 2011 presentaran una edad ósea >15 años. Fueron excluidas del estudio todas las pacientes que estuvieran recibiendo en la actualidad tratamiento con GH, así como aquellas que realizaron menos de 6 meses de tratamiento.

Resultados:

El 100% de las pacientes revisadas presentó talla baja así como hipogonadismo hipergonadotropo, seguido de paladar ojival (83%), alteraciones torácicas y del cuello (75%), deformidad auricular (58%), cúbito valgo (58%) y otitis de repetición (50%). Otros hallazgos característicos de este síndrome como ptosis palpebral, linfedema neonatal, nevus pigmentados o alteraciones cardiovasculares se presentaron entre un 30-40%. Se registró una monosomía completa en el 42% de los pacien-

tes, siendo el resto mosaicismos; de los que el más frecuente fue el 45X /46XX (33%), seguido de 45X /46Xi (Xq). No se apreció correlación entre fenotipo y genotipo. Se detectó una talla al inicio del tratamiento de 121'3+14'1 cm, con una talla proyectada de 145'3+4 (-1'96DS). Se administró tratamiento con GH recombinante durante una media de 7'2 años, a una dosis en el primer año de 0.042+0'005 mg/kg/día. La edad media de estrogenización fue de 13'07 años. Se obtuvo una talla adulta de 151'07+2'7cm (-1'23DS), con un incremento con respecto a talla proyectada de 5'75+3 cm (+0'73DS).

Conclusiones:

En nuestro estudio se ha observado que el ST tiene una expresividad fenotípica muy variable no correlacionada con el cariotipo, siendo el hallazgo más frecuente la talla baja.

Dependiendo de la dosis usada, tiempo de tratamiento y edad de estrogenización, la terapia con GH puede conseguir una talla final > 150 cm., lo cual coincide con la literatura revisada.

P1d2d3-141

GEN FGFR3: UNA MUTACIÓN POCO FRECUENTE

M.M. Hawkins Solís, A. Alcalde de Alvaré, J. Yebra Yebra, V. Quintero Calcaño, M. J. Trujillo-Tiebas, A. Cañete Díaz

Hospital Infanta Sofía, Madrid

Introducción:

Presentamos el caso de un niño con sospecha de displasia ósea, en el que se ha descrito una nueva mutación en el gen del FGFR3. La misma mutación ha sido descrita en la madre, que muestra talla baja disarmónica.

Caso clínico:

Paciente de 5 meses remitido a la consulta por talla baja a expensas de acortamiento de miembros.

Antecedentes personales:

Embarazo controlado. EG: 37 + 4 semanas. Parto instrumental. Rea II. Apgar 8/9. Peso: 2625 gr (p16, -1DE). Longitud: 49 cm (p49, -0,04DE). Hiperbilirrubinemia neonatal que precisó fototerapia intensiva.

Antecedentes familiares:

Talla padre 163 cm (p2, -2.23DS). Talla madre 147 cm (p<1, -2.85DS). Tallas familiares bajas en rama materna. Talla diana 161.5 ± 5 cm (p<1, -2.47DS)

Exploración física a los 5 meses de edad:

Peso: 7.1 kg (p18, -0.92 DE). Talla: 62 cm (p2, -2.13 DE). Perímetro Cefálico: 42.5 cm (p12, -1.2 DE). Impresiona de acortamiento de miembros a expensas de segmentos proximales. Fenotipo normal, no ras-

gos dismórficos llamativos salvo discreto abombamiento frontal. Exploración por aparatos normal.

Exploraciones complementarias:

Hemograma y bioquímica normales. Inmunoglobulinas, estudio celiaquía, función tiroidea y Alfa 1 antitripsina: normales. IGF-I e IGF-BP3: normales. Rx muñeca izda: edad ósea acorde. Ecografía transfontanelar: normal. Cariotipo: 46 XY normal. Estudio gen SHOX: normal. Serie ósea: estructuras óseas de morfología normal. Acortamiento de segmentos proximales de miembros superiores e inferiores. Estudio molecular del gen FGFR3 (realizado mediante PCR + secuenciación del exón 8 del gen FGFR3): no se ha encontrado la mutación más común responsable de la acondroplasia, la transición G->A en la posición 1138. Se detecta el cambio c.1150T >C en heterocigosis respecto a la secuencia normal. Se realiza estudio a los padres y se detecta que la madre es portadora de la mutación identificada en el caso índice (c.1150T >C en heterocigosis).

Conclusiones:

Describimos una mutación del gen FGFR3 poco frecuente en la literatura. Esta mutación genera un cambio en la secuencia de aminoácidos (p.Phe384Leu) que ha sido previamente descrito en 2 familias con Displasia Esquelética mostrando una expresividad variable, desde una clínica suave a una más severa.

P1d2d3-142

SÍNDROME DE PRADER-WILLI EN TRATAMIENTO CON GH

L. Salamanca Fresno⁽¹⁾, N. Marín Huarte⁽¹⁾, C. Zoza-ya Nieto⁽¹⁾, L. Fernández⁽²⁾, R. Gracia Bouthelier⁽¹⁾, I. González Casado⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM).

Introducción:

El síndrome de Prader-Willi (SPW) se caracteriza endocrinológicamente por obesidad, talla baja e hipogonadismo. El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) permite una mejoría del crecimiento, composición corporal y capacidad física.

Objetivo:

Valorar el tratamiento con GH en una serie de pacientes con SPW desde la aprobación de su uso en esta patología.

Material y métodos:

Se recogen 8 pacientes (6 varones y 2 mujeres) con SPW confirmado genéticamente y sospechado por criterios de Holl. El 63 % presentaban delección paterna en 15q11-q13 y el 37 % disomía uniparental

materna. Se administró GH en los 8 pacientes con dosis media inicio de 0,98 mg/m²/día durante un período medio de 6,39 años. Un modelo de regresión de "efectos mixtos" fue el elegido para establecer las comparaciones.

Resultados:

Se recogen entre otros los siguientes datos (tabla 1) antes de iniciar GH y en la última revisión con tratamiento. En 2 pacientes fue retirado el tratamiento por ineffectiva a una edad media de 15,1 años; los datos se recogen en la tabla 2. Se comparó antes y después del tratamiento a los pacientes con delección paterna frente a los pacientes con disomía uniparental materna obteniendo en los primeros, mayor mejoría en desviaciones estándar de talla, IMC y en el % de masa grasa (de manera significativa).

	Antes de iniciar GH	Últimos datos con GH
Talla (DE)	-1,66 DE	+1,28 DE
Velocidad de crecimiento (DE)	-0,34 DE	+0,75 DE
Peso (DE)	+1,37 DE	+1,92 DE
IMC (DE)	+3,14 DE	+1,51 DE
Índice Waterlow	135,3%	116,8%
Índice nutricional de Shukla	126,8%	128,8%
Masa grasa (%)	48%	28,92%

	Antes de iniciar GH	Últimos datos con GH
Talla (DE)	-2,12 DE	-0,67 DE
VC (DE)	-0,74 DE	-0,19 DE
Peso (DE)	+0,57 DE	+1,61 DE
IMC (DE)	+2,28 DE	+2,3 DE
Waterlow	138,2%	140,5%
Shukla	120,2%	135,4%
MG (%)	60%	53,5%

Discusión:

A pesar de que los datos presentan una amplia dispersión, la GH supone una mejoría sobre el crecimiento y la composición corporal en los pacientes con SPW, de manera global pero sobre todo en los debidos a delección paterna.

P1d2d3-143

PREVENCIÓN DURANTE LA INFANCIA DE LA OSTEOPOROSIS DEL ADULTO. VALORES NORMALES DE CALCIFICACIÓN ESQUELÉTICA DESDE LOS 3 HASTA LOS 30 AÑOS, CON ESPECIAL REFERENCIA A LOS ESTADÍOS PUBERALES

C. Rueda Caballero⁽¹⁾, M. Ruiz-Echarri Zalaya⁽²⁾, N. García Sánchez⁽³⁾, A. de Arriba Muñoz^{(1), (4)}, J.I. Labarta Aizpún⁽⁵⁾, E. Mayayo Dehesa⁽⁵⁾, A. Ferrández

⁽¹⁾ Centro "Andrea Prader", DGA, Zaragoza. ⁽²⁾ Hospital General Defensa, Zaragoza. ⁽³⁾ C.A.P. "Delicias Sur", Zaragoza. ⁽⁴⁾ Hospital "Obispo Polanco",

Teruel. ⁽⁵⁾ Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet", Zaragoza.

Introducción:

La adecuada osificación infantil y puberal es importante para atenuar la osteoporosis del adulto.

Objetivo:

Establecer valores normales de calcificación ósea por ultrasonidos de 3 a 30 años, adecuados al desarrollo puberal.

Casuística:

586 casos normales: 312 entre 3 y 8/10 años: 148 niñas, 164 niños; 189 (106 mujeres y 83 hombres) según estadio puberal y 85 adultos (44 mujeres y 41 hombres) entre 26 y 30 años.

Material y métodos:

Densímetro Bone Profiler DBM Sonic (IGEA) manejado por la misma médica que en estudios previos.

Resultados:

Mujeres. Edades medias, en años, de cada estadio puberal: B1 (último control pre-puberal) : 9.9; B2: 10.8; B3: 11.7; B4: 15.5; B5: 17.8. Edad media adulta: 27.3 años. Se observan los siguientes aumentos de velocidad de ultrasonidos en m/seg.: 1) de 3 años a B1: 63.4, (3.37%); 2) de B1 a B5: 175.2, (9.13%), (68% de la ganancia total), observándose el incremento máximo de B3 a B4, de 90.3, (4.56%), (51.5 % del total puberal); 3) de B5 a edad adulta, sólo 19.4, (0.92%). **Varones.** Cinco grupos según el volumen testicular (VT) y sus edades medias: 1) VT \leq 3 ml (último control pre - puberal): 11.2 años; 2) VT > 4 < 8 ml: 12.8 años; 3) VT > 9 < 13 ml: 15.9 años; 4) VT > 14 < 18 ml: 17.6 años; 5) VT > 19 < 25 ml: 17.9 años. Edad media adulta: 27.9 años. Se observan los siguientes aumentos de velocidad de ultrasonidos en m/seg. : 1) de 3 años a VT \leq 3: 85.5 (4.61%); 2) de VT \leq 3 a VT > 19 < 25 ml: 188.1, (9.76%), (62% de la ganancia total), observándose el incremento máximo de VT 9-13 a VT 14-18 ml, de 85.5, (4.28%), (45.4% del total puberal); 3) de 17.9 años a la edad adulta, sólo 31.8 (1.5%).

Conclusiones.

Nuestro estudio de la masa ósea de los 3 a los 30 años, muestra un incremento máximo durante el estadio puberal previo al adulto, en ambos sexos y una desaceleración desde éste al final de la tercera década.

(Contribución especial para este estudio de la Obra Social de Ibercaja Zaragoza).

P1d2d3-144

COMPARACIÓN DE LA HISTOLOGÍA Y EXPRESIÓN DE SHOX EN LA PLACA DE CRECIMIENTO

HUMANA EN UN FETO CON DML, HOMOCIGOTO PARA LA MUTACIÓN p.A170P

V. Barca Tierno ⁽¹⁾, S. Benito Sanz ⁽¹⁾, E. Barroso ⁽¹⁾, T. Vendrell ⁽²⁾, K.E. Heath ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, y CIBERER, ISCIII;

⁽²⁾ Depto de Genética, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción:

El gen SHOX está localizado en la región pseudautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales. Mutaciones en dicho gen, están asociadas a pacientes con discondrosteosis de Leri-Weill (DLW) y displasia mesomélica de Langer (DML). Recientemente, hemos detectado la presencia de una mutación, c.508G>C (p.A170P) en 12 familias gitanas con DLW/DML, procedente de un ancestro común. El aminoácido Ala170 está localizado en la señal de localización al núcleo de la proteína SHOX. Esta mutación, inhibe el transporte de dicha proteína al núcleo.

Objetivos:

Comparar la histología y expresión de SHOX en la placa de crecimiento humana en un feto de 22 semanas con DML, homocigoto para la mutación p.A170P frente a un feto normal de las mismas semanas de gestación.

Métodos:

Examen físico y análisis histológico del feto con DML. Comparar la expresión de SHOX, mediante inmunohistoquímica, en la placa de crecimiento humana en ambos fetos.

Resultados:

Las medidas del feto con DML comparado con los rangos de normalidad son: cubito (9 v 24-37mm), radio (19 v 24-34 mm), húmero (30 v 32-45mm), tibia (25 v 25-39mm), peroné (11 v 21-37mm) y fémur (32 v 29-44mm). Los análisis histológicos demuestran diferencias en ambos fetos. En el feto con DML se observa que los condrocitos en la zona de reserva son de mayor tamaño, con una forma redondeada y con tendencia a agruparse en parejas. En la zona proliferativa, las columnas aparecen menos definidas formando pequeños grupos. La expresión de SHOX mutante ha sido observada en todos los condrocitos de las zonas de reserva, proliferativa e hipertrófica al igual que en el feto normal.

Conclusiones:

El acortamiento mesomélico y rizomélico de las extremidades de un feto con DML es muy evidente a las 22 semanas de gestación mediante ecografía. Se ha investigado por primera vez, el efecto de la expresión de SHOX en la placa de crecimiento humana en un feto con DML. Recomendamos el análisis

sis de la mutación p. A170P de SHOX como primer paso para detectar el defecto molecular en pacientes con DLW y DML de raza gitana. Ofrecemos estudios prenatales cuando hay riesgo de afectación con DML.

P1d2d3-145

PRECISIÓN Y FIABILIDAD DE LA MEDICIÓN DE TALLA EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOGÍA

⁽¹⁾ D. López de Lara, ⁽¹⁾ O. Pérez Rodríguez, ⁽²⁾ E. Gómez Hoyos

⁽¹⁾ Servicio Pediatría; ⁽²⁾ Servicio Endocrinología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Introducción:

Los dos principales componentes de la fiabilidad de la medición de talla son la Precisión y la Reproductibilidad de dicha medición de talla. El análisis y expresión del control de calidad de datos, frecuentemente presente en los estudios de laboratorio, se encuentra habitualmente ausente en los estudios antropométricos relacionados con el crecimiento.

Objetivos:

1.- Estudiar la fiabilidad y precisión de la medición de talla en nuestra consulta de Endocrinología. 2.- Comparar la primera medida con la media de las otras dos. 3.- Evaluar el impacto de la precisión de la medida sobre la velocidad de crecimiento.

Material y métodos:

Dos observadores, un adjunto de Endocrinología

Pediátrica (AEP) y un Residente de 4º año de Endocrinología (R4E), realizaron 3 mediciones sucesivas ciegas en 113 pacientes de ambos性 (42 niños/71 niñas) con edades comprendidas entre 2 y 18 años y tallas entre 78-181 cm. Las mediciones fueron realizadas con un estadiómetro Harpenden analógico (Holtain Ltd) con una precisión de 0,1 cm.

Resultados:

El AEP presentó una mediana de desviación estándar de la medición (DE_{med}) de 0,15 (RIC: 0,09-0,25) lo cual supondría un IC95% sobre la medición (Medida $\pm 2 \times 0,15$). La DE_{med} mediana del R4E fue 0,19 (RIC: 0,10-0,25) y el correspondiente IC95% de la medición (Medida $\pm 2 \times 0,19$). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la DE_{med} del R4E y la del ADP ($p=0.152$). El coeficiente de correlación intraclass de la primera medida vs la media de las otras dos, tanto para el ADP como para el R4E, resultó CCI>0.99 [IC95%: >0.99; >0.99]. Al comparar la primera medida del R4E vs la del ADP se obtuvo un CCI>0. 99 [IC95%: >0.99; >0.99].

Conclusiones:

1.- Ambos observadores presentan una alta precisión (Mediana de la DE_{med} de la medición <0,25) y reproductibilidad (CCI > 0.99) en sus mediciones. 2.- Realizar la media de dos mediciones sucesivas no difiere de realizar una única medición. 3.- La imprecisión de la medición de la talla puede hacer variar de forma preocupante el percentil de la velocidad de crecimiento (datos no mostrados) incluso cuando las medidas son realizadas por observadores demostradamente precisos.

Autores	Sesión*/Día-Nº
A	
Abadal Soler, E.	P1/d2d3-073
Acosta Gordillo, L.	P1/d2d3-058
Acosta Prieto, J.	P1/d2d3-105
Adell Sales, A.	P1/d2d3-035, P1/d2d3-041, P1/d2d3-057
Aguado Lobo, I.	P1/d2d3-095
Aguayo Calcena, A.	O3/d3-023, O3/d3-024, P1/d2d3-011
Aguilar Diosdado, M.	PP1/d2-008
Aguilera Albesa, S.	P1/d2d3-003
Aguilera García, C.	MP1/d2-003, P1/d2d3-090, P1/d2d3-100
Aguilera, C.M.	O4/d3-027
Aisa Pardos, E.	P1/d2d3-114 O4/d3-032,
Aizpuru Amunarriz, G.	P1/d2d3-091
Alberola López, S.	P1/d2d3-084 O3/d3-021, P1/d2d3-027,
Albisu Aparicio, M.A.	P1/d2d3-076 P1/d2d3-053, P1/d2d3-141
Alcalde de Alvaré, A.	P1/d2d3-069, P1/d2d3-133, PP1/d2-001
Alcázar Villar, M.J.	P1/d2d3-034 E1/d2-002, O2/d2-014, P1/d2d3-070,
Alcón Saéz, J.J.	P1/d2d3-074, P1/d2d3-078
Alonso Blanco, M.	P1/d2d3-117 O3/d3-018 O2/d2-014 P1/d2d3-008, P1/d2d3-116, P1/d2d3-118
Alonso Quintela, P.	PP1/d2-002
Álvarez Escolá, C.	P1/d2d3-021
Álvarez Gómez, M.A.	P1/d2d3-108 O3/d3-023, O3/d3-024 P1/d2d3-040, P1/d2d3-125
Álvarez Polo, M.	P1/d2d3-068 E1/d2-001 O1/d2-007, O1/d2-008 MP1/d2-002, O1/d2-009, O4/d3-028, O4/d3-029, P1/d2d3-044, P1/d2d3-045, P1/d2d3-131
Argente Oliver, J.	P1/d2d3-021 P1/d2d3-019, P1/d2d3-140 E2/d3-001, P1/d2d3-003, P1/d2d3-045, P1/d2d3-071, PP1/d2-007 MP1/d2-001, P1/d2d3-084, P1/d2d3-119
Arqued Navaz, M.	P1/d2d3-111
Arslanian, S.	M2/d3-003
Artola Aizalde, E.	MP2/d3-010
Atance, P.	P1/d2d3-064
Audí Parera, L.	O4/d3-026, P1/d2d3-019 P1/d2d3-093, P1/d2d3-094
Azcona San Julián, C.	P1/d2d3-135
Aznar Lain, G.	
B	
Badosa Pascual, R.	O2/d2-011
Baena Nieto, G.	PP1/d2-008
Bahillo Curiezes, M.P.	P1/d2d3-007, P1/d2d3-056
Ballesta Martínez, M.J	P1/d2d3-038
Ballester Herrera, MªJ.	P1/d2d3-048, P1/d2d3-061, P1/d2d3-064
Barbará García, A.	P1/d2d3-104
Barca Tierno, V.	P1/d2d3-144
Bareño Campos, D.M.	MP1/d2-008, P1/d2d3-006, P1/d2d3-089
Barreda Bonis, A.C.	O1/d2-005, O3/d3-025, P1/d2d3-002, P1/d2d3-024, P1/d2d3-049, P1/d2d3-051, P1/d2d3-121
Barreiro Conde, J.	O1/d2-006
Barreno Sardiña, G.	O2/d2-015
Barrio Castellanos, R.	MP1/d2-007, O2/d2-014, O3/d3-025, P1/d2d3-025, P1/d2d3-070, P1/d2d3-074, P1/d2d3-075, P1/d2d3-078, P1/d2d3-082
Barrios Sabador, V.	MP1/d2-002
Barroso, E.	O1/d2-005, P1/d2d3-144
Bassols Casadevall, J.	O4/d3-031, P1/d2d3-086, P1/d2d3-102, PP1/d2-005
Bautista, B.	P1/d2d3-085
Bel Comos, J.	P1/d2d3-022, P1/d2d3-060
Belda Benesiú, P.	P1/d2d3-063
Benedicto, M.I.	P1/d2d3-109
Benito Sanz, S.	O1/d2-005, P1/d2d3-144
Bermejo Arrieta, R.	P1/d2d3-066
Bermúdez de la Vega, J.A.	P1/d2d3-019, P1/d2d3-132, P1/d2d3-140
Bernabeu Cifuentes, A.	P1/d2d3-021
Bernal Cerrato, S.	P1/d2d3-019, P1/d2d3-140
Berrade Zubiri, S.	E2/d3-001, P1/d2d3-003, P1/d2d3-045, P1/d2d3-071, PP1/d2-007
Bertholt, M.L.	MP1/d2-001, P1/d2d3-084, P1/d2d3-119

*C=Conferencia, M=Mesa redonda, E=Reunión con el experto, O=Oral, P=Póster, PO=Póster exposición oral, PPO=Póster Premiado

Bezanilla López, C.	P1/d2d3-012, P1/d2d3-029	Carrascosa Lezcano, A.	MP1/d2-004, MP1/d2-008, O4/d3-026, P1/d2d3-006, P1/d2d3-076, P1/d2d3-089
Bilbao Gassó, L.	P1/d2d3-006	Carratalá Marco, F.	P1/d2d3-059
Blanco-Vaca, F.	P1/d2d3-107	Carreras Badosa, G.	O4/d3-031, P1/d2d3-102
Blanquer Fagoaga, L.	P1/d2d3-034	Casano Sancho, P.	P1/d2d3-033
Blarduni Cardón, E.	MP2/d3-010	Cassorla, F.	M1/d2-003
Bloks, V.W.	O1/d2-002	Castaño González, L.	M1/d2-001, O3/d3-023, O3/d3-023, O3/d3-024, O3/d3-024, P1/d2d3-038, P1/d2d3-039, P1/d2d3-043, P1/d2d3-051, P1/d2d3-058
Bonet Alcaina, M.	O3/d3-022, P1/d2d3-135	Castañón López, L.	P1/d2d3-117
Bonillo Perales, A.	P1/d2d3-081, P1/d2d3-108	Castellano Pérez, J.L.	P1/d2d3-005, P1/d2d3-015, P1/d2d3-055, P1/d2d3-130
Borrás Pérez, M.V.	O3/d3-022	Castro Conde, J.R.	P1/d2d3-055
Bosch Muñoz, J.	P1/d2d3-043, P1/d2d3-132	Castro Feijoo, L.	P1/d2d3-090, O1/d2-006
Bosch, MZ.	P1/d2d3-079	Catalán, R.	O4/d3-026
Botifoll García, E.	P1/d2d3-107	Cebria Romeo, J.	O1/d2-002
Bragado Alcaraz, E.	P1/d2d3-010	Cerón Pérez, JA	P1/d2d3-127
Bueno Lozano, M.G.	MP1/d2-003, O2/d2-010, P1/d2d3-103, P1/d2d3-111	Chamorro Martín, J.L.	P1/d2d3-004
Bueno Lozano, O.	MP1/d2-003	Chicano Marín, F.	P1/d2d3-010
Bueno, D.	P1/d2d3-024	Chueca Guindulain, M.	E2/d3-001, P1/d2d3-003, P1/d2d3-071, PP1/d2-007
Buhedo Gordillo, C.	P1/d2d3-001	Cizera, C.	P1/d2d3-062
Burgaya Subirana, S.	P1/d2d3-073	Clavijo Pendón, A.	P1/d2d3-020, P1/d2d3-124
Burgos González, C.	P1/d2d3-095	Clemente León, M.	MP1/d2-008, O3/d3-021, P1/d2d3-006, P1/d2d3-027, P1/d2d3-037
Busturia, M.	M2/d3-001	Codoñer Franch, P.	P1/d2d3-028, P1/d2d3-080
C			
Caballero Fernández, E.I.	P1/d2d3-136	Colino Alcol, E.	P1/d2d3-074, P1/d2d3-082
Caballero Mora, F.J.	MP1/d2-002, O1/d2-009, O4/d3-028, O4/d3-029, P1/d2d3-044	Colomer, B.	E1/d2-001
Cabanas Rodríguez, P.	O1/d2-006	Compés Dea, M.L.	O2/d2-010
Cabrera, T.	P1/d2d3-072	Conde Barreiro, S.	O2/d2-010
Cabrinety Pérez, N.	P1/d2d3-098, P1/d2d3-132	Contessotto Spadetto, C.	P1/d2d3-010
Caimari Jaume, M.	P1/d2d3-122	Corbalán Díaz, A.	P1/d2d3-020, P1/d2d3-124
Calvo Martínez, D.	P1/d2d3-026, P1/d2d3-038	Córdoba Salas, A.K.	P1/d2d3-017
Calvo, F.	P1/d2d3-123	Corral Sánchez, MD	P1/d2d3-106
Campos Barros, A.	M1/d2-002, MP2/d3-009, O1/d2-001, O1/d2-005, O1/d2-005, O2/d2-015	Corripio Collado, R	MP2/d3-011, O3/d3-022, P1/d2d3-016, P1/d2d3-018
Campos Martorell, A.	O3/d3-021, P1/d2d3-076	Costa Alcácer, I.	P1/d2d3-021
Cano Gutiérrez, B.	O2/d2-014, P1/d2d3-070, P1/d2d3-075	Cozar Castellano, I.	P1/d2d3-054
Cañete Díaz, A.	P1/d2d3-053, P1/d2d3-141	Cremades Romero, B	P1/d2d3-127, P1/d2d3-035, P1/d2d3-041
Cañete Estrada, R.	O4/d3-027, P1/d2d3-097, P1/d2d3-100, PP1/d2-004	Crespo Cristina, M.	P1/d2d3-004
Cañete Vázquez, M.D.	P1/d2d3-097, PP1/d2-004	Cruz Rojo, J.	MP2/d3-009, O1/d2-001, P1/d2d3-129
Capel Hernández, P.	P1/d2d3-066	Cuesta Rodríguez, M.	MP1/d2-005, P1/d2d3-030, P1/d2d3-050, P1/d2d3-121
Carabajosa, T.	P1/d2d3-085	Cuscó Fernández, M.J.	P1/d2d3-032
Carbonell, J.M.	MP2/d3-012	D	
Carcavilla Urquí, A.	P1/d2d3-040, P1/d2d3-125	Daviaud, C.	O1/d2-002
Cardona Hernández, R.	O2/d2-011, P1/d2d3-079	De Arriba Muñoz, A.	MP1/d2-007, O1/d2-003, O1/d2-004, P1/d2d3-109, P1/d2d3-143, PP1/d2-006
Carranza Ferrer, M.	P1/d2d3-114	De Diego Almarza, V.J.	P1/d2d3-124
		De Gregorio, B.	P1/d2d3-132

D	
De la Cruz Moreno, J.	P1/d2d3-052, P1/d2d3-068
De la Cuesta, A.	P1/d2d3-065
De la Morena Campillo, A.	P1/d2d3-059
De la Serna Martínez, M.	P1/d2d3-053
De la Torre Santos, S.	P1/d2d3-084
De Lamas Pérez, C.	P1/d2d3-085, P1/d2d3-126, P1/d2d3-139
De Lucas, R.	P1/d2d3-030
De Miguel, M.P.	O3/d3-018
De Mingo Alemany, M.C.	P1/d2d3-057, P1/d2d3-127
De Murcia Lemauviel, S.	P1/d2d3-001
De Paz, J.A.	P1/d2d3-096
De Sanctis, L.	P1/d2d3-042
De Sotto Esteban, D.	P1/d2d3-122
De Toro Codes, M.	P1/d2d3-052, P1/d2d3-068
De Zegher, F.	PP1/d2-003, PP1/d2-005
Del Castillo Villaescusa, C.	P1/d2d3-028, P1/d2d3-080
Delgado Fuentes, E.	PP1/d2-007
Díaz Fernández, P.	P1/d2d3-063
Díaz Moro, A.	P1/d2d3-062, P1/d2d3-096, P1/d2d3-117
Díaz Naderi, R.	O1/d2-002, O2/d2-011
Díaz Silva, M.	P1/d2d3-086, PP1/d2-003, PP1/d2-005
Díez López, I.	O4/d3-032, O4/d3-032, P1/d2d3-077, P1/d2d3-091
Díez Lorenzo, P.	P1/d2d3-010
Domínguez Cajal, M.	O1/d2-003, PP1/d2-006
Domínguez Cunchillos, M.	PP1/d2-006
Domínguez García, A.	P1/d2d3-136
Domínguez, A.	P1/d2d3-065
Donate Legaz, JM.	P1/d2d3-059
Doyle Sánchez, M.	P1/d2d3-014, P1/d2d3-106
Dueñas Pérez, B.	O2/d2-011
Dulín Íñiguez, E.	P1/d2d3-112
Duque Franco, Y.	O3/d3-023, O3/d3-024
E	
Eguireun Rodríguez, A.	P1/d2d3-128
Enes Romero, P.	O2/d2-014, P1/d2d3-025, P1/d2d3-070, P1/d2d3-075, P1/d2d3-078
Escobar Luis, L.	P1/d2d3-054
Escolà Llop, M.	P1/d2d3-134
Escribano Muñoz, M.A.	P1/d2d3-026, P1/d2d3-038
Escuder Martín, A.	P1/d2d3-023
Escudero López, A.	MP1/d2-007,
Espada Sáez, M.	P1/d2d3-025 O3/d3-023, O3/d3-024
Esparza Sánchez	P1/d2d3-047
Estertornador Galla, MªA.	
Espino Aguilar, R.	P1/d2d3-046, P1/d2d3-058, P1/d2d3-132
Esteban Arfil, M.V.	P1/d2d3-052
Estrada Fernández, J.M.	P1/d2d3-114
Ezquieta Zubicaray, B.	E1/d2-002
Farreny Sastre, E.	
F	
Fernández de Larrea Baz, N.	P1/d2d3-131
Fernández de Troconiz, L.	O1/d2-006
Fernández García Moya, L.	O2/d2-016
Fernández García, J.M.	P1/d2d3-009
Fernández Ramos, C.	MP2/d3-010, O1/d2-007, O1/d2-008, P1/d2d3-039, P1/d2d3-137
Fernández Rodríguez, M.	P1/d2d3-095
Fernández Sánchez, M.L.	E1/d2-001
Fernández, L.	P1/d2d3-142
Fernández-Cancio, M.	O4/d3-026, P1/d2d3-019
Ferrández Longás, A.	C3/d3-001, MP1/d2-006, O1/d2-003, O1/d2-004, P1/d2d3-143, PP1/d2-006
Ferrer Castillo, M.T.	P1/d2d3-105
Ferrer Lozano, M.	P1/d2d3-017, P1/d2d3-063, P1/d2d3-109
Ferrer, R.	O4/d3-026
Freijo Martín, C.	P1/d2d3-119
Freson, K.	P1/d2d3-042
Fuente Blanco, L.	P1/d2d3-044
G	
Gabau Vila, E.	MP2/d3-011, P1/d2d3-016
Galán Barroso, M.	O2/d2-013
Galán Gómez, E.	MP2/d3-012
Gallego Gómez, E.	M1/d2-002, MP2/d3-009, O1/d2-001, O3/d3-019, P1/d2d3-129
Galvan Luzuriaga, T.	P1/d2d3-087
Gálvez Aguilar, M.I.	P1/d2d3-046, P1/d2d3-058
Garagorri Aguirre, R.	P1/d2d3-039
Garagorri Otero, J.M.	MP1/d2-003, P1/d2d3-103, P1/d2d3-111
García Camiñas, M.I.	P1/d2d3-015, P1/d2d3-055, P1/d2d3-130
García Cuartero, B.	P1/d2d3-095
García de Cáceres, M.	MP2/d3-012
García de Miguel, P.	P1/d2d3-049
García González, M.	O3/d3-025
García González, R.	O2/d2-013
García Gutiérrez, M.P.	P1/d2d3-007, P1/d2d3-056
García Mialdea, O.	P1/d2d3-106
García Sánchez, N.	P1/d2d3-143
García, S.	P1/d2d3-125
García-Miñaür, S.	O2/d2-016, P1/d2d3-050
Garzón Cabrera, M.I.	P1/d2d3-108

Garzón Lorenzo, L.	O3/d3-019, P1/d2d3-129	O2/d2-015, P1/d2d3-002,
Gautreaux Miraya, S.	P1/d2d3-117	P1/d2d3-050, P1/d2d3-142
Gil Hernández, A.	MP1/d2-003, O4/d3-027,	M1/d2-001, MP2/d3-010,
	P1/d2d3-100	O3/d3-023, O3/d3-024,
Gil Raga, F.	P1/d2d3-021	P1/d2d3-011, P1/d2d3-031,
Gilabert Martínez, N.	P1/d2d3-001	P1/d2d3-128
Gil-Campos, M.	O4/d3-027,	O3/d3-021, P1/d2d3-013,
	P1/d2d3-090,	P1/d2d3-037
Giralt Muiña, P.	P1/d2d3-100	P1/d2d3-137
	P1/d2d3-048,	
Golmayo Gaztelu, L.	P1/d2d3-061	
Gómez Hoyos, E.	P1/d2d3-074	O3/d3-017, P1/d2d3-040,
Gómez Llorente, J.L.	P1/d2d3-145	P1/d2d3-044, P1/d2d3-125,
Gómez Núñez, A.	P1/d2d3-081,	P1/d2d3-131
	P1/d2d3-108	MP1/d2-001, P1/d2d3-087,
Gómez Roig, M.D.	M1/d2-002, MP2/d3-009,	P1/d2d3-119
Gómez Santos, E.	O1/d2-001, O2/d2-015	O2/d2-016, O3/d3-025,
Gómez-Chaparro Moreno, JL.	PP1/d2-004	P1/d2d3-002, P1/d2d3-024,
González Bravo, M.N.	P1/d2d3-005	P1/d2d3-029, P1/d2d3-051,
González Casado, I.	MP1/d2-005, O1/d2-005,	P1/d2d3-110, P1/d2d3-121
	O2/d2-015, O2/d2-016,	O1/d2-006, P1/d2d3-038
	P1/d2d3-002,	MP1/d2-004
	P1/d2d3-024,	MP1/d2-004, MP1/d2-008,
	P1/d2d3-030,	P1/d2d3-006, P1/d2d3-027,
	P1/d2d3-049,	P1/d2d3-037, P1/d2d3-076,
	P1/d2d3-050,	P1/d2d3-089
	P1/d2d3-051,	P1/d2d3-078
	P1/d2d3-110,	P1/d2d3-026, P1/d2d3-038
	P1/d2d3-121,	MP1/d2-005, P1/d2d3-030,
	P1/d2d3-142	P1/d2d3-049, P1/d2d3-050,
González Castillo, M.D.	P1/d2d3-014	P1/d2d3-110
González Castillo, M.LL.	P1/d2d3-106	P1/d2d3-132
González Díaz, J.P.	P1/d2d3-005,	
	P1/d2d3-015,	H
	P1/d2d3-055,	Hawkins Carranza, F.G.
	P1/d2d3-130	MP1/d2-002, O4/d3-029
González Fuentes, C.	P1/d2d3-105	P1/d2d3-053, P1/d2d3-141
González García, M.	P1/d2d3-008	MP2/d3-009, O1/d2-005,
González García, P	P1/d2d3-103	P1/d2d3-144
González Gil, E.	MP1/d2-003,	O1/d2-006, O1/d2-006
	P1/d2d3-103	P1/d2d3-007, P1/d2d3-056
González González, J.	P1/d2d3-019,	P1/d2d3-120
	P1/d2d3-140	P1/d2d3-047
González González, V.M.	P1/d2d3-083	P1/d2d3-007, P1/d2d3-067,
González Irazabal, Y.	P1/d2d3-109	P1/d2d3-138
González Lestón, D.	P1/d2d3-004	P1/d2d3-103, P1/d2d3-111
González Sánchez, R.	P1/d2d3-110	P1/d2d3-093, P1/d2d3-094
González Torroglosa, M.C.	P1/d2d3-084	
González Vergaz, A.	P1/d2d3-095	Herrera Moreno , T.
González, I.	O3/d3-020, O3/d3-025	MP2/d3-012
González, P.	P1/d2d3-085	P1/d2d3-060
González, S.	O4/d3-027	P1/d2d3-042
González-Carpio Serrano, M.	MP2/d3-012	P1/d2d3-062
Gonzálvez Piñera, J.	P1/d2d3-014	P1/d2d3-079
Goñi Iriarte, M.J.	E2/d3-002, P1/d2d3-071	MP1/d2-007
Gorbenko, D.	MP1/d2-007	O4/d3-027
Gracia Bouthelier, R.	M1/d2-002, MP2/d3-009,	MP1/d2-005
	O1/d2-001, O1/d2-005,	P1/d2d3-112, P1/d2d3-126,
		P1/d2d3-139
		I
		Ibáñez Fernández, A.
		E1/d2-001
		O4/d3-031, P1/d2d3-086,
		P1/d2d3-101, P1/d2d3-102,

Iglesias Álvarez, A.	PP1/d2-003, PP1/d2-005	López García , M.J.	P1/d2d3-005,		
Iglesias Blázquez, C.	O3/d3-017		P1/d2d3-015,		
Iglesias Rodríguez, I.	P1/d2d3-096		P1/d2d3-021, P1/d2d3-055,		
	MP2/d3-011,		P1/d2d3-130		
	P1/d2d3-018	López Garrido, M.P.	P1/d2d3-061		
Iglesias, A.	P1/d2d3-123	López González, V.	P1/d2d3-038		
Iñiguez, G.	M1/d2-003	López López, C.M.	P1/d2d3-048, P1/d2d3-061		
Izquierdo Caballero, R.	P1/d2d3-067	López Martínez, I.	P1/d2d3-136		
Izquierdo López, L.	P1/d2d3-012	López Moreira, O.M.	P1/d2d3-019, P1/d2d3-140		
J					
Jiménez Crespo, B.	P1/d2d3-105	López Siguero, J.P.	P1/d2d3-132		
Jiménez Martínez, J.	P1/d2d3-032	López Vilchez, M.A.	P1/d2d3-135		
Jiménez Mosquera, B.	O1/d2-006	López, M.J.	O2/d2-012		
Jiménez-Chillaron , J.C.	O1/d2-002	López-Bermejo, A.	O4/d3-031, P1/d2d3-086,		
Journel, H.	O1/d2-006		P1/d2d3-102, PP1/d2-003,		
Julve Ramos, C.	P1/d2d3-083		PP1/d2-005		
Juste Ruiz, M.	P1/d2d3-020,	López-Sastre, J.	E1/d2-001		
	P1/d2d3-059,	Lorente Blázquez, I.	O4/d3-032, P1/d2d3-077,		
	P1/d2d3-124		P1/d2d3-091		
L					
Labarta Aizpun, J.I.	MP1/d2-006, O1/d2-003,	Lorenzo Garrido, H.	O1/d2-007, O1/d2-008		
	O1/d2-004, P1/d2d3-017,	Losada Burbano, L.	MP1/d2-008, P1/d2d3-027,		
	P1/d2d3-109,		P1/d2d3-037, P1/d2d3-089		
	P1/d2d3-143,	Lou Francés, G.	P1/d2d3-063		
	PP1/d2-006	Luján Martínez, J.	P1/d2d3-032		
Lacamara Ormaechea, N.	P1/d2d3-082	Luna, C.	O3/d3-019		
Lamas Ferreiro, A.	P1/d2d3-075	Lupski, J.R.	O1/d2-005		
Lapunzina, P.	MP1/d2-007	Luzuriaga Tomás, C.	MP1/d2-001, P1/d2d3-087		
Lara Orejas, E.	P1/d2d3-115	M			
Leal Cosme, N.	PP1/d2-008	Macarulla Arenaza, M.T.	O4/d3-032, P1/d2d3-091,		
Lechuga Campoy, J.L.	P1/d2d3-088,		P1/d2d3-091		
	P1/d2d3-092,	Macías, F.	P1/d2d3-132, P1/d2d3-132		
	P1/d2d3-120,	Madero López, L.	P1/d2d3-032		
	P1/d2d3-132	Magallares García, L.	P1/d2d3-030		
Lechuga Sancho, A.M.	P1/d2d3-054,	Maksoud, J.A.	P1/d2d3-098		
	P1/d2d3-092,	Maldonado Ruiz, E.	P1/d2d3-084		
	P1/d2d3-120,	Maldonado, J.	O4/d3-027		
	PP1/d2-008	Mameli, C.	P1/d2d3-079		
Lecumberri García, M.N.	PP1/d2-007	Marcos Salas , M.V.	P1/d2d3-013, P1/d2d3-036		
Lecumberri García, N.	P1/d2d3-003,	Margallo Balsera, A.	MP2/d3-012		
	P1/d2d3-071	Marhuenda Baño, M.	O2/d2-012		
Lecumberri, B.	O3/d3-018, O3/d3-025	Marhuenda Irastorza, C.	MP1/d2-004, P1/d2d3-122		
Leger, A.	O3/d3-017	Marín Huarte, N.	P1/d2d3-142		
Leis Trabazo, R.	P1/d2d3-090,	Martí Aromir, G.	P1/d2d3-073, P1/d2d3-107		
	P1/d2d3-099	Martín Campagne, E.	P1/d2d3-048, P1/d2d3-061,		
León Cariñena, S.	P1/d2d3-057		P1/d2d3-064		
León de Zayas, B	P1/d2d3-057	Martín Frías, M.	P1/d2d3-070, P1/d2d3-074,		
Li, P.	O1/d2-005		P1/d2d3-075, P1/d2d3-082		
Linglart, A.	P1/d2d3-042	Martín Parra, B.	P1/d2d3-047		
Liñares Paz, M.	P1/d2d3-099	Martín-Campos, J.M.	P1/d2d3-107		
Lobo Martínez, P.	P1/d2d3-062	Martínez Castaño, M.G.	O4/d3-032, P1/d2d3-091		
López Almaraz, R.	P1/d2d3-005	Martínez Díaz-Guerra, G.	MP1/d2-002, O4/d3-029		
López Barea, JL.	PP1/d2-004	Martínez García, M.J.	P1/d2d3-014		
López Bravo, S.	P1/d2d3-083	Martínez Jiménez, MD.	P1/d2d3-100		
López Capapé, M.	P1/d2d3-032	Martínez López, A.B.	P1/d2d3-139		
López de Lara, D.	P1/d2d3-145	Martínez Moya, G.	P1/d2d3-052, P1/d2d3-068		
López de Mesa, MªR.	P1/d2d3-093,	Martínez Pérez, D.	O1/d2-002		
	P1/d2d3-094	Martínez Robles, JV.	P1/d2d3-056		
		Martínez Sáenz de Jubera, J.	P1/d2d3-062		
		Martínez Sopena, M.J.	P1/d2d3-007		

Martínez, R.	M1/d2-001	Moreno, J.C.	P1/d2d3-127
Martínez-Aedo, M.J.	P1/d2d3-132		MP2/d3-010, O3/d3-017,
Martínez-Badás, I.	P1/d2d3-083		O3/d3-018, O3/d3-019,
Martínez-Ibáñez, V.	MP1/d2-004		O3/d3-020, O3/d3-025,
Martínez-Indart, L.	MP2/d3-010,		P1/d2d3-025, P1/d2d3-123
	P1/d2d3-137	Moya, C.M.	O3/d3-019, O3/d3-020
Martín-Frías, M.	O2/d2-014, P1/d2d3-025,	Mozas Ruiz, D.	PP1/d2-007
	P1/d2d3-078	Mulero Collantes, I.	P1/d2d3-067, P1/d2d3-138
Martorell, R.	P1/d2d3-023	Muñiz, C.	MP2/d3-010
Martos Estepa, R.	P1/d2d3-097	Muñoz Calvo, M.T.	O4/d3-028, P1/d2d3-044,
Martos Moreno, G.A.	MP1/d2-002, O1/d2-009,		P1/d2d3-045, P1/d2d3-131
	O4/d3-028, O4/d3-029	Murillo Vallés, M.	O3/d3-022, P1/d2d3-022,
Martos Tello, J.M.	P1/d2d3-026,	Murray Hurtado, M.	P1/d2d3-060
	P1/d2d3-038		
Martul Tobío, P.	O3/d3-023, O3/d3-024	N	
	P1/d2d3-096		
Mata Zubillaga, D.I	M2/d3-002	Nadal Rey, G.	P1/d2d3-015
Mathieu, C.	MP1/d2-006, O1/d2-003,	Narbona López, E.	P1/d2d3-043
	O1/d2-004, P1/d2d3-017,	Naso Roca, A.P.	P1/d2d3-009
	P1/d2d3-109,	Natera de Benito, D.	P1/d2d3-020
	P1/d2d3-143,	Navarro Moreno, C	P1/d2d3-012, P1/d2d3-029
Mayayo Dehesa, E.	PP1/d2-006		P1/d2d3-069, P1/d2d3-133,
Mayor Zaragoza, F.	C1/d1-001	Navarro Patiño, N.	PP1/d2-001
Mayoral Martínez, C.	P1/d2d3-107	Navarro Ruiz, A.	P1/d2d3-112
Maza Garzón, E.	P1/d2d3-032	Nevado, J.	P1/d2d3-028, P1/d2d3-080
Medina Rams, M.	P1/d2d3-114	Nevot Falcó, S.	MP1/d2-007, P1/d2d3-025
Megía Colet, A.	P1/d2d3-086	Nieto Cuartero, J.A.	P1/d2d3-073, P1/d2d3-107
Méndez Pérez, P.	MP2/d3-012	Novoa Medina, Y.	P1/d2d3-072
Mengívar Garrido, J.M.	P1/d2d3-060	Nso Roca, A.P.	P1/d2d3-065
Mesa Guazo, M.P.	O4/d3-026	Núñez Estévez, M.	P1/d2d3-059, P1/d2d3-124
Mestre Ricote, J.L.	P1/d2d3-020	Núñez Rodríguez, F.J.	MP2/d3-012
Mingo Alemany, C.	P1/d2d3-035,		MP2/d3-010, MP2/d3-010,
	P1/d2d3-041		P1/d2d3-039
Minguell Domingo, L.	P1/d2d3-043	Núñez, F.	O2/d2-012
Miranda Rodríguez, G.	O3/d3-023, O3/d3-024		
Miras Baldo, MªJ.	P1/d2d3-009	O	
Molina Rodríguez, M.A.	MP1/d2-005, O3/d3-018,	Odriozola Grijalba, M.	P1/d2d3-017
	O3/d3-020, O3/d3-025,	Olaya Velázquez, I.	P1/d2d3-113
	P1/d2d3-002,	Oliva Pérez, P.	P1/d2d3-081
	P1/d2d3-030,	Olivares, M.	O4/d3-027
	P1/d2d3-050,	Olmos Jiménez, M.J.	P1/d2d3-010
	P1/d2d3-110,	Olona Cabaces, M.	P1/d2d3-134
	P1/d2d3-121	Olza Meneses, J.	MP1/d2-003
Momblán de Cabo, J.	P1/d2d3-081,	Ontoria Betancort, M.C.	P1/d2d3-005, P1/d2d3-015,
	P1/d2d3-108		P1/d2d3-055, P1/d2d3-130
Monné Gelonch, R.	P1/d2d3-134	Ortega Morales, A.M.	P1/d2d3-009
Montero Alonso, M.R.	P1/d2d3-066	Ortigosa Gómez, S.	O3/d3-022, P1/d2d3-135
Montes Ares, O.	P1/d2d3-065	Osiniri Kippes, I.	O4/d3-031
Montes Bentura, D	P1/d2d3-069	Otero de Becerra, J.	P1/d2d3-072
Montesinos Costa, M.	P1/d2d3-102	Oyarzabal Irigoyen, M.	E2/d3-001, P1/d2d3-003,
Mora Bestard, M.	P1/d2d3-122		P1/d2d3-071, PP1/d2-007
Moreno Aznar, L.A.	MP1/d2-003		
Moreno Cantó, C.	P1/d2d3-136	P	
Moreno Conde, A.M.	P1/d2d3-016,	Pacheco Delgado, M.S.	PP1/d2-001
	P1/d2d3-018	Pacho del Castaño, B.	MP2/d3-010, P1/d2d3-137
Moreno Gómez, E.	P1/d2d3-056	Palenzuela Revuelta, I.	MP1/d2-001
Moreno Jiménez, C.	P1/d2d3-054	Palomo Atance, E.	P1/d2d3-048, P1/d2d3-061
Moreno Macián, F.	P1/d2d3-035,	Pelaz Esteban, M.	MP1/d2-001
	P1/d2d3-041,	Pentinat Pelegrín, T.	O1/d2-002
	P1/d2d3-057,	Perales Antón, A.	O4/d3-032, P1/d2d3-091

Perales Martínez, J.I.	MP1/d2-006, O1/d2-003, P1/d2d3-017, P1/d2d3-109	Riaño Galán, I.	P1/d2d3-113, PP1/d2-002
Pereda Aguirre, A.	P1/d2d3-045	Ribeiro, R.C.	P1/d2d3-007
Pérez Arana, G.	PP1/d2-008	Ribo Gene, S.	O1/d2-002
Pérez Díaz, Á.	P1/d2d3-129	Rica Etxebarria, I.	M1/d2-001, MP2/d3-010, O1/d2-007, O1/d2-008, P1/d2d3-011, P1/d2d3-031, P1/d2d3-128
Pérez García, I.	P1/d2d3-084	Rico Rios, N.	O3/d3-018
Pérez Moreno, J.	P1/d2d3-126	Riera, M.	P1/d2d3-023
Pérez Ortega, M.J.	P1/d2d3-108	Riesco Riesco, S.	P1/d2d3-049
Pérez Rodríguez, O.	P1/d2d3-145	Rincón Mantilla, I.	P1/d2d3-136
Pérez Sánchez, J.	MP2/d3-011, P1/d2d3-016, P1/d2d3-018	Ríos Orbañanos, I.	MP2/d3-010, P1/d2d3-031, P1/d2d3-137
Pérez-Nanclares Leal, G.	P1/d2d3-021, P1/d2d3-039, P1/d2d3-042, P1/d2d3-044, P1/d2d3-045	Rivero Falero, M.	P1/d2d3-008, P1/d2d3-116, P1/d2d3-118
Pérez-Seoane Cuenca, B.	P1/d2d3-053	Rivero Martín, M.J.	P1/d2d3-069, P1/d2d3-133, PP1/d2-001
Plaza-López de Sabando, D.	P1/d2d3-024	Roa Llamazares, C.	P1/d2d3-064
Plosch, T.	O1/d2-002	Rodrigo Val, M.P.	O2/d2-010
Polak, M.	O3/d3-020	Rodríguez Arnao, M.D.	P1/d2d3-112, P1/d2d3-126, P1/d2d3-139
Pombo Arias, M.	O1/d2-006, P1/d2d3-099	Rodríguez Blanco, S.	P1/d2d3-117
Ponce Blanca, A.	P1/d2d3-106	Rodríguez Dehli, A.C.	P1/d2d3-113, PP1/d2-002
Pons Fernández, N.	P1/d2d3-035, P1/d2d3-041, P1/d2d3-057, P1/d2d3-127	Rodríguez Estévez, A.	MP2/d3-010, P1/d2d3-011, P1/d2d3-031, P1/d2d3-137
Portillo Baquedano, M.P.	O4/d3-032, P1/d2d3-091	Rodríguez Fernández, C.	P1/d2d3-096
Pozo García, E.	P1/d2d3-008, P1/d2d3-116, P1/d2d3-118	Rodríguez Ferré, A.	P1/d2d3-104
Pozo Román, J.	O1/d2-009	Rodríguez Lara, J.	P1/d2d3-036
Prado Carro, A.M.	P1/d2d3-033	Rodríguez Martín, A.	P1/d2d3-088, P1/d2d3-092
Prats Puig, A.	O4/d3-031, P1/d2d3-102	Rodríguez Minguez, A.	P1/d2d3-072
Prieto Matos, P.	O4/d3-030, P1/d2d3-085	Rodríguez Rieiro, C.	P1/d2d3-115
Prieto Veiga, J.	O4/d3-030, P1/d2d3-085	Rodríguez Rigual, M.	O2/d2-010, P1/d2d3-063
Puerto Carranza, E.	P1/d2d3-122	Rodríguez Rivera, V.M.	O4/d3-032, P1/d2d3-091
Puga González, B.	MP1/d2-006, O1/d2-004	Rodríguez Rodríguez, I.	P1/d2d3-116, P1/d2d3-118
Q			
Quesada, F.	O4/d3-030	Rodríguez Sánchez, A.	P1/d2d3-126, P1/d2d3-139
Quintero García, C.	P1/d2d3-139	Rodríguez Sánchez, M.D.	P1/d2d3-112
Quintero González, S.	P1/d2d3-136, P1/d2d3-065	Rodríguez, A.	M1/d2-001, P1/d2d3-128
Quintero Calcaño, V.	P1/d2d3-141	Rodríguez-Cantón	P1/d2d3-034
R			
Rabanal, I.	MP1/d2-005	Rodríguez-López, R.	MP2/d3-012
Rangel-Huerta, O.D.	O4/d3-027	Roig Badia, A.	P1/d2d3-114
Rascón Trincado, M.V.	O4/d3-030	Roig Martínez, R.	P1/d2d3-107
Rebollo Rebollo, A.	P1/d2d3-119	Roldán Cano, V.	P1/d2d3-088, P1/d2d3-092, P1/d2d3-120
Reche Martínez, A.	O3/d3-018	Roldán, B.	O3/d3-018
Regueras Santos, L.	P1/d2d3-062, P1/d2d3-096, P1/d2d3-117	Román del Río, MªM.	P1/d2d3-105
Retuerta Oliva, A.	P1/d2d3-115	Romero Castillo, E.	P1/d2d3-088, P1/d2d3-092, P1/d2d3-120
Rey Codo, L.	P1/d2d3-004	Romero García, R.	P1/d2d3-009
Rial Rodríguez, J.M.	P1/d2d3-008, P1/d2d3-116, P1/d2d3-118	Romo Montejo, A.	O1/d2-004
		Ros Pérez, P.	P1/d2d3-074, P1/d2d3-082
		Rosel Moyano, V.	P1/d2d3-103, P1/d2d3-111
		Roura Cervià, M.C.	P1/d2d3-023
		Royo, J.L.	O1/d2-005
		Rubio Cabezas, O.	P1/d2d3-045
		Rubio Marcos, S.	P1/d2d3-011
		Rueda Caballero, C.	P1/d2d3-143
		Ruibal Franciso, JL.	P1/d2d3-115
		Ruiz Cano, R.	P1/d2d3-014, P1/d2d3-051, P1/d2d3-106

Ruiz González, M.D.	PP1/d2-004	Sillero Sánchez, A.	P1/d2d3-072
Ruiz López, A	P1/d2d3-009	Silve, C.	P1/d2d3-042
Ruiz Ocaña, P.	P1/d2d3-054,	Simón, R.	O3/d3-019
	P1/d2d3-088,	Sirvent Cerdá, S.	MP1/d2-002
	P1/d2d3-120	Sitges Costa, F.J.	P1/d2d3-073, P1/d2d3-107
Ruiz Serrano, A.	P1/d2d3-082	Sola Mateos, A.	P1/d2d3-071
Ruiz-Cuevas García, P.	O3/d3-022, P1/d2d3-023	Sola Vendrell, E.	P1/d2d3-126
Ruiz-Echarri Zalaya, M.	P1/d2d3-143	Sole Mir, E.	P1/d2d3-043
S			
Sacoto Erazo, G.	P1/d2d3-056	Somoano, A.	PP1/d2-002
Sáenz, J.	MP2/d3-012	Soria Aznar, J.	O2/d2-010
Sáez García, L.M.	P1/d2d3-054	Soria Gili, X.	P1/d2d3-043
Sagastibeltza Zabaleta, A.	P1/d2d3-003	Soriano Rodríguez, P.	P1/d2d3-086
Salamanca Fresno, L.	O2/d2-015, O2/d2-016,	Souto, A.	PP1/d2-002
	P1/d2d3-002,	Spada, A.	P1/d2d3-042
	P1/d2d3-024,	Suárez Ortega, L.	O2/d2-011, P1/d2d3-079
	P1/d2d3-049,	Suárez Tomás, J.I.	P1/d2d3-113, PP1/d2-002
	P1/d2d3-110,	Sultan, C.	C2/d2-001
T			
Salinas Sanz, J.A.	P1/d2d3-122	Tarazona Casanay, M.V.	P1/d2d3-047
Samper Villagrasa, MP	P1/d2d3-103,	Tardon, A.	PP1/d2-002
Sánchez del Pozo, J.	P1/d2d3-111	Thiele, S.	P1/d2d3-042
Sánchez Fernández, M.J.	MP2/d3-009, O1/d2-001,	Tojo Sierra, R.	P1/d2d3-090, P1/d2d3-099
Sánchez Ferrer, F.	P1/d2d3-129	Torrabías Rodas, M.	O3/d3-022, P1/d2d3-104
Sánchez Garre, M.C.	P1/d2d3-048,	Torrecilla Cillero, D.	O1/d2-006
Sánchez Garvín, D.	P1/d2d3-064	Torres, M.	E2/d3-002, O2/d2-011
Sánchez Giralt, P.	P1/d2d3-020	Tost, J.	O1/d2-002, O1/d2-002
Sánchez González, C.	O3/d3-022, P1/d2d3-013,	Trujillo-Tiebas, M.J.	P1/d2d3-141
Sánchez González, E.	P1/d2d3-036	Turón Viñas, A.	P1/d2d3-033, P1/d2d3-101
Sánchez Sánchez, R.	P1/d2d3-016,	U	
Sangil González, A.	P1/d2d3-018	Urrutia, I.	M1/d2-001
Santamaría Marcos, E.	MP2/d3-012	V	
Santiago Gutiérrez, C.	P1/d2d3-014,	Valle del Barrio, B.	P1/d2d3-076
Santisteban, P.	P1/d2d3-051	Valle Jiménez, M.	P1/d2d3-097
Santos de Vega, S.	O1/d2-007, O1/d2-008	Valle Martos, R.	P1/d2d3-097
Santos-García Cuéllar, M.T.	P1/d2d3-031	Vallespín, E.	MP1/d2-007
Sanz Fernández, M.	P1/d2d3-136	Valverde Molina, J.	P1/d2d3-010
Sanz Marcos, N.	P1/d2d3-068	Valverde Rosa, Yelmo	P1/d2d3-078
Sarasua Miranda, A.	P1/d2d3-069,	Van Donkelaar, E.L	P1/d2d3-097
Sastre, J.	P1/d2d3-133,	Vázquez Cobela, R.	P1/d2d3-090, P1/d2d3-099
Scaramuzza , AE.	PP1/d2-001	Vázquez Marín, A.	P1/d2d3-099
Sebastián Ibáñez, V.	P1/d2d3-101	Vega Serna, M ^a l.	P1/d2d3-028
Sebastiani, G.	MP2/d3-011, O4/d3-032,	Vela, A.	M1/d2-001, MP2/d3-010,
Segundo Iglesias, C.	P1/d2d3-077,		O3/d3-023, O3/d3-024,
Seidel Padilla, V.	P1/d2d3-091		P1/d2d3-011, P1/d2d3-031,
Sentochordi Montane, L.	P1/d2d3-125		P1/d2d3-128
Sierra Córcoles, C.	P1/d2d3-079	Velásquez Puentes, L.	O3/d3-021, P1/d2d3-027,
	P1/d2d3-083		P1/d2d3-037, P1/d2d3-089
	PP1/d2-003	Velásquez Rodríguez, A.	P1/d2d3-033
	PP1/d2-008	Vendrell, T.	P1/d2d3-144
	P1/d2d3-135	Venta Obaya, R.	P1/d2d3-113
	O2/d2-016, P1/d2d3-083	Verdejo Giménez, E.	P1/d2d3-035, P1/d2d3-041,
	P1/d2d3-052	Vidal Palacios, C.	P1/d2d3-127
		Vila Dupla, S.	P1/d2d3-066
		Vila Mas, A.T.	P1/d2d3-072
		Villagrán Pérez, S.	P1/d2d3-066
		Villalba Castaño, C.	P1/d2d3-088, P1/d2d3-092
			O3/d3-020, P1/d2d3-131

Villalba, C. P1/d2d3-040, P1/d2d3-125
Villamar, M. P1/d2d3-040
Villar Castro, S. P1/d2d3-112
Vincens, M. O3/d3-017
Vizmanos Lamotte, G. P1/d2d3-114
Vrotsou, K. O1/d2-007, O1/d2-008

W

Wagner Sahlin, A. P1/d2d3-065
Wakeling, E. O1/d2-006

Y

Yebra Yebra, J. P1/d2d3-053, P1/d2d3-141
Yelmo Valverde, R. P1/d2d3-070, P1/d2d3-075
Yeste Fernández, D. MP1/d2-004, MP1/d2-008, O3/d3-021, O4/d3-026, P1/d2d3-006, P1/d2d3-027, P1/d2d3-037, P1/d2d3-076, P1/d2d3-089

Z

Zaballos, M.A. O3/d3-019
Zozaya Nieto, C. P1/d2d3-142