

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 _h (12 a ¹²)
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 Hematología 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 hematoyéticos 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 perímetro cefálico 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 hematoyéticos 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 megalias 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 los 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 cervico-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 cervico-torácicas en desarrollo. En escasas pacientes con MURCS se han descrito microdeleciones 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 testículo derecho atrófico abdominal, que se extirpó y un testículo 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: deleciones 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 hipotálamo-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 anormalidades 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 prepúbereles el diagnóstico suele ser tardío, cuando ya son macroadenomas. En mujeres postpúbereles el diagnóstico suele ser precoz gracias a las manifestaciones propias de la hiperprolactinemia: galactorrea y amenorrea. Los macroprolactinomas pueden pasar desapercibidos 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 debuta 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 celíaca 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 lentas 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 Oncohematología Pediátrica, ⁽³⁾ Servicio de Pediatría. H. La Moraleja, Madrid.

Introducción:

La diabetes insípida central (DIC) es debida al daño de la 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 (7.8x10x11mm). 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 privación 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:

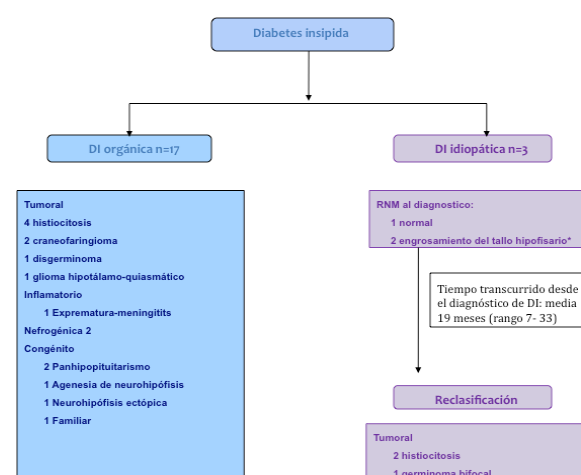
Se registran 20 pacientes con diabetes insípida central, de edades comprendidas entre los 4 meses y los 15 años (media 6.5 años). La etiología más frecuente fue la tumoral (4 histiocitosis, 2 craneofaringiomas, 1 disgerminoma y 1 glioma). Se sigue la evolución de 3 pacientes con DI idiopática, realizando 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 DIAGNOSTICO 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
βHCG EN LCR (U/L) (N<1.2)	1.5	1.5	<1.2
βHCG 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-Canton 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 insípida, 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 Gimenez, A. Adell Sales, C. Mingo Alemany, N. Pons Fernandez, 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 funcionante (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 b-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 adeno y neurohipófisis, 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 mas 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

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO: 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 hiperfosfatemia, 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 hiperfosfatemia 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. Baracaldo. 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:

Pseudohipoparatiroidismo 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

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO 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 Investigación, 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 saharauí que presenta hipocalcemia (5,97 mg/dl) e hiperfosfatemia (10,53 mg/dl) severas. Asocia hipovitaminosis D (Vit D 25

OH < 4 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 fenotipo y la somatometría son normales. Presenta signos de tetania latente (Chvostek y Trousseau 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 XLas y A/B. No se han observado deleciones 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.

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. Aragonés ⁽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:

Ingresa 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

ecografía abdominal se observa riñón pélvico en herradura. Asocia reflujo 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 fosfocálcico 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/hipercrómicas dispersas, genitales externos femeninos con ano anterior y desarrollo puberal Tanner 2. Se realiza: cariotipo 45,XX con traslocación Robertsoniana entre los cromosomas 14 y 15; t(14q;15q) *de novo* y ecografía pélvica con ovarios prepuberales 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.

P1d2d3-041

PSEUDOPSEUDOHIPOPARATIROIDISMO 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 raiz 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 PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

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 (G α), necesaria para la señalización de hormonas tales como la PTH y la TSH. Sin embargo, G α 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

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO-Ia

J. Bosch Muñoz, G. Nadal Rey, L. Minguell 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 osteodisfrosis hereditaria de Albright (OHA) y mutaciones en el gen *GNAS* codificador de la proteína *Gsα*.

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 braquifalangia de predominio distal) y ligero retraso psicomotriz.

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* (afectación en heterocigosis 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 (*Gsα*). La proteína *Gsα* 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 PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO I (Ia y Ib)

M. Güemes Hidalgo ⁽¹⁾, F. Caballero Mora ⁽¹⁾, L. Fuente Blanco ⁽¹⁾, G. Pérez De Nancrales Leal ⁽²⁾, M.ª 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, Victoria, ⁽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 *Gsα*.

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 Ia)	Caso 2 (PHP Ib)
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 (l) (vn: 8,8-10,8)	7,5 (l)
Calcio iónico (mmol/L)	0,58 (l) (vn: 1,1-1,4)	0,9 (l)
Fosforemia (mg/dl)	9,2 (t) (vn: 2,7-5,3)	7,7 (t)
PTH intacta (pg/ml)	755 (t) (vn: 10-65)	976 (t)
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 <i>GNAS</i>	c.565-568delGACT p.D189MfsX14	Pérdida completa de metilación en los exones NESPas, XL α s y A/B
Actividad de proteína <i>Gsα</i>	↓	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. Berrade 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
- Calcio	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 adenohipófisis. 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 cutáneos mucosos y fenotipo marfanoide; 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 paratiroidea 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)

M^o V. Tarazona Casanay, J.J. Hernández Server, M^a 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 (vitiligo 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 onicomiosis 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 antipararrenales +. 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 malabsortivo 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. Precisaré tratamiento según la clínica acompañante.

P1d2d3-048

ALENDRONATO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS SECUNDARIA A LA ENFERMEDAD DE CROHN

E. Palomo Atance, M^aJ. Ballester Herrera, E. Martín Campagne, CM^a. 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 fosfocálcico 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 tumoración 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 ESPONDILOEPIFISARIA Y MIOPIA: SÍNDROME DE STICKLER

M. Cuesta Rodríguez ⁽¹⁾, L. Gutiérrez Pascual ⁽¹⁾, M.A. Molina ⁽¹⁾, S. García Miñaur ⁽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 artrooftalmopatía 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 osifica-

ción de la cadera. Sistemático 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, hipoacondroplasia 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, displasia 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 mesénquima 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 ponderoestatural 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 fosfocálcico, 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 codon stop.

Discusión:

Es preciso la integridad del gen *GNAS1* en la maduración y actividad de los osteoblastos. Mutaciones activadoras (*McCune-Albright*) conllevan detención en la osteogénesis y displasia fibrosa ósea, mientras que mutaciones inhibitoras 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 bifosfonatos 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 Córcolas, 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 Neuropediatría 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 celiaquía, 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. Ecocardi Doppler: 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: rubeola y toxoplasma inmune, resto negativo (VIH, VHB, VHC, sífilis). Ecografías prenatales acordes. Parto eutócico 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. Criptorquidia 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.